

Aus dem Institut für Parasitologie und der
Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik,
Professur für Innere Krankheiten der Pferde,
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Untersuchungen zur Bedeutung anthelminthischer Behandlungen
bei der Auslösung von Symptomen einer larvalen Cyathostominose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
TANJA STEINBACH

Gießen 2003

Aus dem Institut für Parasitologie und der
Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik,
Professur für Innere Krankheiten der Pferde,
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. H. Zahner
Prof. Dr. H. H. L. Sasse

Untersuchungen zur Bedeutung anthelminthischer Behandlungen
bei der Auslösung von Symptomen einer larvalen Cyathostominose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
TANJA STEINBACH
Tierärztin aus Hanau

Gießen 2003

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Zahner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. H. L. Sasse

Tag der mündlichen Prüfung: 09. April 2003

Meinen Eltern

in Dankbarkeit für Ihre Unterstützung und Geduld

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Die Cyathostomeninfektion beim Pferd	2
2.1.1. Erreger	2
2.1.2. Prävalenz, Befallsintensität und Lokalisation adulter Cyathostomen	4
2.1.3. Entwicklung von Cyathostomen	5
2.1.3.1. Präparasitische Phase	5
2.1.3.2. Parasitische Phase	7
2.1.3.3. Hypobiose	7
2.1.3.4. Saisondynamik der Infektion	9
2.1.4. Immunität gegen Cyathostomen	10
2.2. Folgen einer Cyathostomeninfektion	12
2.2.1. Klinisches Bild	12
2.2.1.1. Symptome	12
2.2.1.2. Veränderung von Laborparametern	13
2.2.2. Pathomorphologie und Pathohistologie	15
2.2.3. Pathomechanismen	19
2.3. Verfahren zur Bestimmung der Zahl enzystierter Larven	20
2.4. Wirksame Anthelminthika gegen Cyathostomen	22
2.4.1. Fenbendazol	23
2.4.2. Moxidectin	24
2.5. Risikofaktoren für das Auftreten einer larvalen Cyathostominose	26
3. Eigene Untersuchungen	28
3.1. Versuchsplan	28
3.2. Material und Methoden	28
3.2.1. Versuchstiere, Aufstallung, Fütterung	28
3.2.2. Versuchsaufbau	29
3.2.3. Klinische Untersuchungen	30
3.2.4. Probenentnahmen und –untersuchungen ante mortem	31
3.2.4.1. Blutuntersuchungen	31
3.2.4.2. Kotuntersuchungen	34

3.2.5. Probenentnahmen und –untersuchungen post mortem	34
3.2.5.1. Helminthologische Sektion	34
3.2.5.2. Histologie	35
3.2.5.2.1. Histopathologische Untersuchungen	35
3.2.5.2.2. Immunhistologische Untersuchungen	37
3.2.5.2.3. TUNEL-Verfahren	38
3.2.6. Statistische Auswertungen	39
4. Ergebnisse	41
4.1. Klinische Untersuchung	41
4.2. Hämatologische und biochemische Parameter	42
4.3. Parasitologische Befunde	75
4.3.1. Eiausscheidung	75
4.3.2. Luminale Nematodenstadien	75
4.3.3. Mukosale Larvenstadien	79
4.3.3.1. Ergebnisse der Digestionsmethode	79
4.3.3.2. Ergebnisse der Transilluminationsmethode	85
4.4. Histologische Befunde	90
5. Diskussion	110
5.1. Problemstellung	110
5.2. Grundlagen der Versuchsgestaltung	110
5.3. Bewertung der Ergebnisse	111
5.3.1. Ergebnisse prae medicationem	111
5.3.2. Ergebnisse post medicationem	114
5.4. Klinische und subklinische Auswirkungen der Infektion	120
5.5. Klinische und subklinische Auswirkungen der Behandlung	124
5.6. Schlussfolgerungen	126
6. Zusammenfassung	126
7. Summary	128
8. Anhang	130
9. Literaturverzeichnis	155

1. Einleitung

Die larvale Cyathostominose ist die durch Larvenstadien von Rundwürmern der Unterfamilie Cyathostominae hervorgerufene Erkrankung des Pferdes. Es handelt sich hierbei um eine am lebenden Tier häufig nicht eindeutig diagnostizierbare und nur mit mäßigem Erfolg therapierbare Erkrankung unterschiedlichen Schweregrades. In leichten Fällen kann sie für das betroffene Pferd Leistungsabfall und in schweren Fällen Tod bedeuten. Die Aktivierung und der nachfolgende Austritt der bis dahin in der Darmwand ruhenden Larven in das Darmlumen spielt bei dem Ausbruch der Erkrankung eine ätiologische Schlüsselrolle. Neben verschiedenen Umwelt- und Wirtsfaktoren steht auch die Applikation von Anthelminthika in Verdacht, eine solche Aktivierung hervorzurufen. So stellte man einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Applikation und dem Auftreten von Symptomen fest. Die vorliegende Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, an natürlich infizierten Ponys die Existenz einer solchen iatrogenen, nämlich durch Anthelminthikum-Applikation hervorgerufenen larvalen Cyathostominose zu untersuchen. Im Zentrum des Interesses standen sogenannte larvizide, d.h. auch gegen die in der Darmwand lokalisierten Larven wirksame Anthelminthika bzw. Behandlungsregime. Nachdem man lange Zeit keine Möglichkeit zur Bekämpfung dieser Larvenstadien hatte, galt ihre Entwicklung als bahnbrechender Erfolg. In Anbetracht einer Vielzahl bestehender Resistenzen und einer insbesondere in Hinblick auf die Larvenstadien der Cyathostomen nur begrenzten Auswahl wirksamer Anthelminthika stellt die Möglichkeit einer eben durch diese ausgelösten Erkrankung eine weitere Schwierigkeit in der Bekämpfung dieser Parasiten dar.

2. Literaturübersicht

2.1. Die Cyathostomeninfektion beim Pferd

2.1.1. Erreger

Die larvale Cyathostominose des Pferdes wird durch Nematoden der Unterfamilie Cyathostominae (Ordnung Strongylida, Familie Strongylidae) hervorgerufen, die 13 Gattungen und 51 Arten umfasst (Lichtenfels et al., 1998). Sie bilden mit Vertretern der Gattungen der Unterfamilie Strongylinae die Gruppe der „kleinen Strongyliden“. Die gültige Taxonomie basiert auf einem von Lichtenfels (1975) erarbeiteten Schema, mit dem er eine Untergliederung der ursprünglich unter dem Gattungsbegriff *Trichonema* zusammengefassten Spezies in die vier Gattungen *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus* und *Cylicostephanus* vornahm.

Die kleinen Strongyliden sind 5-25 mm lang und sind wie andere Nematoden im Querschnitt drehrund. Sie besitzen den folgenden Grundaufbau (Mehlhorn, 1998; Eckert et al., 2000): Eine nichtzelluläre Kutikula, die von der darunterliegenden zellulären Hypodermis gebildet wird, umgibt den Körper der kleinen Strongyliden (Abb. 2.1.). Die Hypodermis ist ein echtes Synzytium und lässt keine Zellgrenzen erkennen. Sie formt vier dicke Leisten (dorsale, ventrale, laterale Hypodermisleisten), welche die Muskulatur in vier Sektoren unterteilen (Abb. 2.1.). Die Muskulatur besteht nur aus einer Schicht von Längsmuskeln, deren Plasmafortsätze mit den Längsnerven in direkter Verbindung stehen. Zum Nervensystem gehören der den vorderen Darm umfassende Schlundring und der in der Hypodermis liegende dorsale und ventrale Längsnervenstrang. Das den gesamten Körper durchziehende Darmrohr beginnt mit einer terminalen Mundöffnung, die von blattartigen Strukturen umstellt ist. An die Mundhöhle, die von der Kutikula ausgekleidet wird, schließt sich der flaschenförmige (filariforme) Ösophagus an, der von Muskulatur umgeben ist. Im Bereich des Vorderendes sind Drüsen vorhanden, die ihr Sekret in die Mundhöhle oder den Oesophagus ergießen. Der Mitteldarm besteht aus einer einfachen Lage aus Epithelzellen, die Mikrovilli tragen und auf einer Basalmembran sitzen. Bei blutsaugenden Nematoden enthalten diese Zellen große Mengen konzentrisch angeordneter Granula, die aus dem Hämoglobin der Erythrozyten stammendes Eisen enthalten. Darüber hinaus sind in ihnen in Zusammenhang mit der Verdauung und der Speicherung von Energiereserven sowie von Abfallprodukten weitere Strukturen enthalten. Der Mitteldarm bildet ein gerades Rohr und mündet mit einem kurzen

Enddarm, der wie der Oesophagus von Kutikula ausgekleidet wird, nach außen. Als Exkretionsorgane fungieren zwei in der Hypodermis liegende Exkretionszellen, die den ganzen Körper durchziehen und in der vorderen Körperhälfte in einem Exkretionsporus enden. Bei den Männchen sind After und Geschlechtsöffnung zu einer Kloake vereinigt. Während die männlichen Geschlechtsorgane in der Einzahl vorhanden sind, sind die weiblichen Gonaden paarig angelegt. Als männliche Begattungshilfsorgane sind zwei einziehbare Spikula, eine Bursa copulatrix und ein Gubernaculum ausgebildet. Bei den Weibchen gehen die Ovarialschläuche in den Uterus über und münden ventral in der nahe der Analöffnung gelegenen Vulva nach außen.

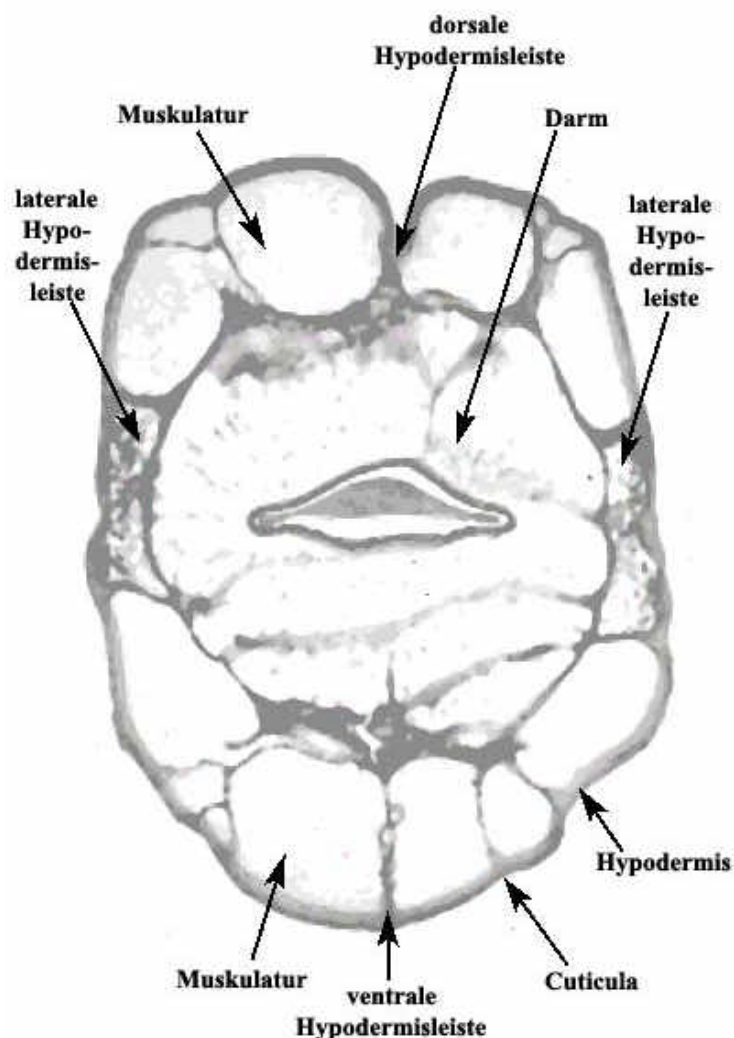


Abb. 2.1.: Querschnitt durch einen Nematoden der Ordnung Strongylida, Familie Strongylidae, Unterfamilie Cyathostominae (schematisierter Ausschnitt eines im Rahmen dieser Studie angefertigten histologischen Präparates)

2.1.2. Prävalenz, Befallsintensität und Lokalisation adulter Cyathostomen

Die kleinen Strongyliden sind weltweit verbreitet, wobei in vorliegenden Studien die häufigsten Arten auch mit den höchsten Befallsintensitäten vorkamen, so dass eine gesamte Cyathostomenpopulation letztlich von nur wenige Arten dominiert wurde (Foster, 1936; Ogbourne, 1976; Anderson und Hasslinger, 1982; Reinemeyer et al., 1984; Eysker et al., 1986b; Gawor, 1995; Cirak et al., 1996). Innerhalb der Gruppe der kleinen Strongyliden waren es die drei Gattungen *Cyathostomum*, *Cylicocyclus* und *Cylicostephanus*, die im Vergleich zu den anderen Gattungen der Subfamilie Cyathostominae und zu den Vertretern der Unterfamilie Strongylinae am häufigsten isoliert werden konnten. Die in Europa am häufigsten vorkommenden Spezies dieser Gattungen sind in Tab. 2.1. aufgeführt.

Tab. 2.1.: Prävalenz (%) von Cyathostomen in Europa

Spezies	Prävalenz (%) in						
	D ¹	D ²	D ³	NL ⁴	UK ⁵	UK ⁶	PL ⁷
<i>Cyathostomum catinatum</i>	64,7	90	94	77,8	95	91,7	80
<i>coronatum</i>	32,4	90	81	88,9	85	66,7	46
<i>pateratum</i>	76,5	-	44	16,7	45	-	22
<i>labratum</i>	2,9	-	75	72,2	30	-	34
<i>labiatum</i>	67,7	-	-	16,7	25	-	16
<i>Cylicocyclus nassatus</i>	100	100	88	83,3	95	91,7	72
<i>insigne</i>	5,9	30	94	66,7	30	100	32
<i>leptostomus</i>	82,4	-	50	61,1	60	-	40
<i>elongatus</i>	20,6	-	25	38,9	5	-	10
<i>radiatus</i>	88,2	-	25	-	-	16,7	2
<i>brevicapsulatus</i>	-	-	-	27,8	2,5	50	-
<i>Cylicostephanus longibursatus</i>	58,8	100	88	83,3	100	100	54
<i>goldi</i>	-	80	69	61,1	95	-	60
<i>minutus</i>	14,7	60	88	88,9	75	91,7	40
<i>calicatus</i>	76,5	90	44	88,9	80	-	44
<i>poculatus</i>	8,8	30	81	55,6	15	0	-

¹ Anderson und Hasslinger, 1982 (n=34)

² Bürger und Bauer, 1986 (n=10)

³ Cirak et al., 1996 (n=16)

⁴ Eysker et al., 1986 (n=18)

⁵ Ogbourne, 1976 (n=86)

⁶ Love und Duncan, 1992 (n=12)

⁷ Gawor, 1994 (n=50)

Die Befallsintensität mit luminalen Stadien kleiner Strongyliden variierte in den vorliegenden Studien stark. Sie reichte von wenigen Tausend bis über 1-2 Millionen pro Tier (Foster, 1936; Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1984; Eysker et al., 1986; Love und Duncan, 1992a; Gawor, 1995; Cirak et al., 1996). Die erwachsenen Stadien der kleinen Strongyliden besiedelten dabei zu maximal 10 % das Caecum, der überwiegende Anteil verteilte sich auf das Colon (Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1984, 1988; Love und Duncan, 1992a; Gawor, 1995). Nach Ansicht von Ogbourne (1976) und Reinemeyer et al. (1988) wächst die Besiedlung der dorsalen Colonlage erst mit zunehmender Infektionsrate, so dass bei einer großen Cyathostomenbürde eine annähernd gleichmäßige Verteilung auf die dorsale und ventrale Colonlage erreicht wird. Die kleinen Strongyliden zeigten bezüglich ihres Ansiedlungsortes artspezifische Unterschiede (Foster, 1936; Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1988; Gawor, 1995). So dominierten im ventralen Colon *Cylicocyclus nassatus*, *Cyathostomum catinatum*, *Cylicostephanus minutus* und *Cylicystephanus calicatus*, während die Arten *Cylicocyclus insigne*, *Cylicostephanus longibursatus* und *Cylicostephanus goldi* v.a. im dorsalen Kolon zu finden waren, und *Cyathostomum coronatum* v.a. im Caecum vorkam (Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1988; Love und Duncan, 1992a; Gawor, 1995).

2.1.3. Entwicklung von Cyathostomen

2.1.3.1. Präparasitische Phase

Die im Dickdarm des Wirtes lebenden geschlechtsreifen Cyathostomenweibchen produzieren Eier, die mit dem Kot ausgeschieden werden. Die Entwicklung der Eier zu infektiösen dritten Larven ist vor allem von der Umgebungstemperatur abhängig. Nach Ogbourne (1972) ist sie bei Temperaturen zwischen 8 °C und 30 °C möglich und erfolgt dementsprechend in Mitteleuropa und anderen Zonen gemäßigten Klimas im allgemeinen nur in der Zeit von April bis Oktober. Die Entwicklungsrate verhält sich dabei direkt proportional zur Umgebungstemperatur. So wurde festgestellt, dass aus der Mehrzahl der zwischen Mai und Oktober abgesetzten Eier bei ausreichender Feuchtigkeit innerhalb von einer Woche infektiöse dritte Larven entstanden (Ogbourne, 1972; Grelck et al., 1977; Hasslinger, 1981). In den restlichen Monaten des Jahres kam es erst zwei bis vier Wochen nach der Eiablage zum Schlupf der Larven, doch waren diese häufig nicht mehr in der Lage das infektiöse dritte Larvenstadium zu erreichen (Ogbourne, 1972).

Optimale Bedingungen für die Entwicklung zur Infektionslarve stellen jedoch nicht gleichzeitig optimale Bedingungen für deren Überlebensfähigkeit und Persistenz dar. So stellte Ogbourne (1973) im Sommer eine höhere Mortalitätsrate der Larven auf dem Weidegras fest als im Winter, bei dessen niedrigen Umgebungstemperaturen die Lebensfähigkeit lange erhalten blieb. In epidemiologische Studien aus Mitteleuropa wurde übereinstimmend ein Überwintern von Infektionslarven auf der Weide festgestellt (Ogbourne, 1973; Duncan, 1974; Grell et al., 1977; Welbers, 1981; Hasslinger und Bittner, 1984). Mit Ansteigen der Umgebungstemperaturen im Frühjahr kam es jedoch zu einem schnellen Verschwinden der überwinterten Larven (Duncan, 1974; Ogbourne, 1972, 1973; Welbers, 1981; Herd und Willardson, 1985). Die Empfindlichkeit der Infektionslarven gegenüber hohen Umgebungstemperaturen wurde von Reinemeyer (1986) dadurch erklärt, dass sie im Gegensatz zu den freilebenden ersten und zweiten Larvenstadien von einer Hülle umgeben sind, die die Nahrungsaufnahme verhindert. Dementsprechend müssen die dritten Larven auf körpereigene Reserven zurückgreifen, deren Umsetzungsrate bei höheren Temperaturen steigt, so dass sie entsprechend schneller aufgebraucht werden und die Larven innerhalb weniger Wochen zugrunde gehen.

Die Entwicklungsrate der Eier wird neben der Temperatur auch vom Feuchtigkeitsgehalt des Kotes beeinflusst. So stellte Ogbourne (1972) in England fest, dass die Entwicklung zur Infektionslarve im August unter warmen und gleichzeitig feuchten Bedingungen schneller stattfand als im Juni und Juli, in denen die trockenen Bedingungen die Larvenentwicklung verzögerten. Darüber hinaus fand er eine positive Korrelation zwischen der Ausstreuerung von Infektionslarven vom Kot auf das Weidegras und der Menge sowie der Häufigkeit der Regenfälle. Dementsprechend bleibt das Infektionsrisiko unter trockenen Bedingungen gering. Dennoch kann gleichzeitig die Kontamination einer Weide groß sein, da der Kot nach Ogbourne (1972) aufgrund seines Feuchtigkeitsgehaltes ein wichtiges Larvenreservoir darstellt, von dem mit der Zunahme der Regenfälle im Herbst eine Kontamination der Futterpflanzen und ein beträchtlicher Anstieg des Infektionsrisikos ausging (Ogbourne, 1972, 1973; Herd und Willardson, 1985; Herd et al., 1985).

2.1.3.2. Parasitische Phase

Die ersten Erkenntnisse über den Ablauf der endogenen Entwicklungsphase der Cyathostomen gehen zurück auf frühe Arbeiten von Cuille et al. (1913), Tiunov (1953a, 1953b), Müller (1953), Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) und Poynter (1970). Diese Autoren kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die oral aufgenommenen dritten Larven nach Verlust ihrer Scheide im Dünndarm in die Darmwand von Caecum oder Colon eindringen. Die Reaktion des Wirtsgewebes führt hier zu ihrer Abkapselung. Die frühen dritten Larven (early third stage larvae, EL3) nehmen im Rahmen ihrer weiteren Entwicklung in der Dickdarmschleimhaut an Größe und zellulärer Komplexizität zu und werden dann zu späten dritten Larven (late third stage larvae, LL3). Diese wachsen in ihrer originären Kapsel zu vierten Larven heran, die sich ohne Unterbrechung weiterentwickeln (developing fourth stage larvae, DL4). Danach erfolgt eine Rückkehr in das Darmlumen und die Entwicklung zu eierlegenden Adulten. Der Entwicklungszyklus ist damit geschlossen. Die histotrope Phase in der Dickdarmschleimhaut, in der eine Entwicklung zur vierten Larve oder manchmal sogar zum präadulten Stadium erfolgt, dauerte artabhängig 1-2 Monate. Die in vorliegenden Studien ermittelte Präpatenz schwankte in Abhängigkeit von der jeweiligen Cyathostomen-Spezies und dem Alter bzw. der Immunität des Wirtes zwischen 5 und 14 Wochen (Wetzel, 1942; Round, 1969; Poynter, 1970; Smith, 1976a, 1978; Love und Duncan, 1992a).

2.1.3.3. Hypobiose

Epidemiologisch bedeutsam ist die verzögerte Entwicklung oder Hypobiose, die dazu führt, dass gehemmte Larven während ihrer histotropen Phase in der Darmwand länger als normal persistieren und sich erst später weiterentwickeln. Die Annahme einer Entwicklungshemmung geht zurück auf Ergebnisse von Gibson (1953) und Smith (1976a), die einige Wochen nach der anthelminthischen Medikation von natürlich infizierten Pferden ein Wiederauftreten von Eiern im Kot beobachteten, obwohl eine Reinfektion mit Cyathostomen ausgeschlossen werden konnte. Sie schlossen hieraus auf die Existenz von Cyathostomenlarven in der Darmwand, die ihre Entwicklung durch den Einfluß der luminalen Cyathostomenstadien im Darmlumen unterbrochen hatten. Nach Abtötung der luminalen Stadien durch das Anthelminthikum wurden nach Gibson (1953) und Smith (1976a) die Larvenstadien in der Darmwand aktiviert und entwickelten sich zu geschlechtsreifen adulten Cyathostomen, deren Eier dann im Kot nachweisbar waren.

Eysker und Jansen (1984) konnten nachweisen, dass die Hypobiose im Stadium der frühen dritten Larve eingegangen wird. Sie fanden nach Verdauung der Dickdarmschleimhaut bei im Spätherbst getöteten Jährlingen kleine Cyathostomenlarven mit einer Länge von 450-481µm, die sie als frühe dritte Larven (EL3) identifizierten. Sie entsprachen morphologisch dem Larvenstadium, das nach per oraler Aufnahme und Verlust der Scheide im Dünndarm den Dickdarm erreicht. Der überwiegende Teil der Cyathostomenpopulation bestand aus diesen EL3, von denen nach Eysker und Jansen (1984) aufgrund ihrer Uniformität in Größe und Entwicklungsgrad anzunehmen war, dass sie in ihrer Entwicklung gehemmt waren und damit hypobiotische Stadien darstellten. Nach Meinung von Reinemeyer und Herd (1986b) kann jedoch nicht endgültig ausgeschlossen werden, dass eine Hypobiose artspezifisch im dritten und/oder vierten Larvenstadium stattfindet.

Der Eintritt der Hypobiose wird von der Jahreszeit beeinflusst. So konnte nach Einwirkung natürlicher und künstlicher Kälte auf die infektiösen dritten Larven eine Verzögerung der Larvenentwicklung im Wirt festgestellt werden (Ogbourne, 1975; Eysker et al., 1986a, 1986b, 1990; Love und Duncan, 1992b). Die Hypobiose stellt damit ein saisonales Phänomen dar. Darüber hinaus wurde im Vergleich zu erwachsenen Pferden bei Fohlen und Jährlingen nach einer Weidesaison bei vergleichbarer Größe der Wurmbürde ein höherer prozentualer Anteil an inhibierten Larvenstadien gefunden, was auf einen Einfluß des Alters schließen lässt (Love und Duncan, 1992a). Zusätzlich führt nach Love und Duncan (1992a) die kontinuierliche Aufnahme von Larven im Verlauf einer Weidesaison zum langsamen Aufbau einer Immunität, die in einer zunehmenden Entwicklungshemmung resultiert. So bestand die Wurmpopulation bei wurmfrei aufgezogenen Fohlen im Anschluß an eine 5-wöchige Weideperiode trotz des mehrfachen Auftretens von Bodenfrost im wesentlichen aus adulten Cyathostomen, was für eine kontinuierliche Entwicklung der aufgenommenen Larven sprach. Demgegenüber wurden bei Fohlen, die über die ganze Weidesaison Parasitenkontakt hatten, vor allem inhibierte Stadien gefunden. Ein vergleichbares Ergebnis konnte auf experimenteller Basis durch Mehrfachinfektion erreicht werden (Love und Duncan, 1992b). Desweiteren wird angenommen, dass eine im Verlauf der Weidesaison größer werdende Population an adulten Cyathostomen im Darmlumen einen hemmenden Einfluß auf die Entwicklung der Larven in der Darmwand besitzt (Gibson, 1953; Smith, 1976a; Love und Duncan, 1992a).

Die Lokalisation der frühen dritten Larven einerseits und der späten dritten und vierten Larven andererseits erwies sich als nahezu identisch. So fanden Eysker und Mirck (1986) die frühen dritten Larven zu annähernd gleichen Teilen im Caecum und im ventralen Colon, während sich nur ein geringere Prozentsatz im dorsalen Colon befand. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Reinemeyer und Herd (1986b) in Bezug auf die Lokalisation der späten dritten und vierten Larven, die sich zu 98 % im Caecum und in den proximalen 75 % des ventralen Colons aufhielten, während nur 2 % in den distalen 25 % des ventralen Colons und im dorsalen Colon nachzuweisen waren. Bei Zählung der enzystierten Cyathostomenlarven im Caecum und in den proximalen 50 % des ventralen Colons fanden Reinemeyer et al. (1988) mehr als 85 % der späten dritten und vierten Larven im Caecum. Die Larvendichte war in den genannten Studien im Caecum am größten, was mit den Ergebnissen früherer Arbeiten übereinstimmte (Müller, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Obwohl es den kleinsten der drei Darmabschnitte darstellt, beherbergte es über die Hälfte der Larven. Nach Reinemeyer und Herd (1986) werden erst mit zunehmender Befallsstärke auch die distalen Anteile des Colons verstärkt von Larven besiedelt.

Die Diskrepanz in der Verteilung von Larven und Adulten der kleinen Strongyliden führte zu der Schlußfolgerung, daß die Larven nach Verlassen der Darmwand mit dem Darminhalt zu ihrem weiter caudal liegendem Ansiedlungsort wandern (Foster, 1936; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978; Reinemeyer und Herd, 1986; Reinemeyer et al., 1988).

2.1.3.4. Saisondynamik der Infektion

Es wird davon ausgegangen, dass die Reaktivierung der in vorausgegangenen Weideperioden aufgenommenen hypobiotischen Larven im Frühjahr zusammen mit der Aufnahme von überwinterten Larven auf der Weide zunächst zu einem Maximum an Larven und einen Monat später zu einem Maximum an adulten Cyathostomen im Darmlumen des Wirtes führt, dem Frühjahrsgipfel (Duncan, 1974; Ogbourne, 1975, 1976; Herd et al., 1985; Reinemeyer et al., 1986). Die von diesen adulten Stadien produzierten Eier werden mit dem Kot der Pferde abgesetzt. Sie führen in einem von der Umgebungstemperatur und der Feuchtigkeit bestimmten Zeitraum zu einer Zunahme von infektiösen dritten Larven auf der Weide (Ogbourne, 1973; Duncan, 1974; Welbers, 1981; Herd et al., 1985; Herd, 1986). Es wurde dabei festgestellt, dass das Intervall zwischen höchster Eiausscheidung und höchster Weideinfestation mit Drittlarven kürzer unter feuchten und entsprechend länger unter trockenen Umweltbedingungen war. So waren in feuchten Sommern die Pferde schon früh in

der Weideperiode hohen Konzentrationen an infektiösen Larven ausgesetzt sein, während es während trockener Sommer erst im Herbst zu einer Zunahme der Larvendichte am Weidegras kam (Duncan, 1974; Ogbourne, 1972, 1973 ; Herd et al., 1985; Herd und Willardson, 1985). Dabei schienen die vermehrten Regenfälle im Herbst den Übergang der Infektionslarven vom Kot auf das Weidegras wesentlich zu fördern (Ogbourne, 1972, 1973; Herd und Willardson, 1985; Herd et al., 1985; Herd, 1986). In jedem Fall ist das Infektionsrisiko in der zweiten Hälfte der Weidesaison erhöht, was in einem zweiten Maximum an eierlegenden Adulten im Wirt resultiert, dem Herbstgipfel (Herd et al., 1985; Reinemeyer et al., 1986). Ihm folgt einen Monat später ein zweites Maximum an Larven im Wirt, die zu einem großen Teil in ihrer Entwicklung gehemmt sind (Reinemeyer et al., 1986). Im Verlauf eines Winters wird dann eine Verringerung der im Darmlumen angesiedelten Cyathostomenstadien beobachtet (Reinemeyer et al., 1986). Es wird davon ausgegangen, dass ihre Population durch Reaktivierung hypobiotischer Stadien im Frühjahr ersetzt wird (Duncan, 1974; Ogbourne, 1975, 1976; Herd et al., 1985; Reinemeyer et al., 1986).

2.1.4. Immunität gegen Cyathostomen

Mit zunehmendem Alter und unter dem Einfluß einer wiederholten Exposition zu kleinen Strongyliden wurde die langsame Ausbildung einer Immunität beobachtet (Monahan et al., 1998; Klei und Chapman, 1999). Sie ist nach Reinemeyer (1998) sowie Klei und Chapman (1999) unvollständig, da die Pferde unabhängig von ihrem Alter noch erhebliche Wurmpopulationen besitzen können. Der Erwerb einer Immunität soll die Pferde zwar nicht vor einer Infektion, aber vor der Erkrankung durch kleine Strongyliden schützen können (Reinemeyer, 1986). Sie wirkt sich auf die im folgenden näher beschriebenen Parameter aus.

Die Größe der **Cyathostomenbürde** verhält sich umgekehrt proportional zum Alter der Pferde. So fand Foster (1936) bei über 15 Jahre alten Pferden im Durchschnitt eine geringere Zahl adulter Cyathostomen als bei Pferden unterhalb dieser Altersgrenze. Er interpretierte dies als Folge einer sich im Verlauf des Alters unter den Bedingungen ständiger Reinfektion entwickelnden Immunität. Diese bildet sich nach Love und Duncan (1992a, 1992b) sowohl unter experimentellen Bedingungen nach Dreifachinfektion als auch unter Feldbedingungen nach wiederholtem Parasitenkontakt aus. Als Ursache für die Dezimierung der Wurmbürde wird ein Abgang von Parasitenstadien im Rahmen einer wiederholten Infektion vermutet (Monahan et al., 1998; Klei und Chapman, 1999). Nach Monahan et al. (1997, 1998) sind hiervon bei älteren Tieren sowohl die aufgenommenen Infektionslarven als auch alle

folgenden Entwicklungsstadien inclusive aller im Darmlumen vorhandenen Cyathostomen betroffen, während sich dieser Immunmechanismus bei jungen Tieren erst mit Beginn der Weiterentwicklung der frühen dritten Larven und erst nach wiederholtem, über eine Challenge-Infektion hinausgehendem Parasitenkontakt manifestieren soll. Neben der Unwirksamkeit dieses Immunmechanismus gegenüber den frühen dritten Larvenstadien kommt es bei jungen, wiederholt infizierten Tieren nach Klei und Chapman (1999) sogar zu einer vermehrten Entwicklungshemmung bei einer im Vergleich zu erstinfizierten Tieren unveränderten Cyathostomenbürde. Eine Immunität gegenüber Reinfektionen mit entsprechend kleineren Wurmpopulationen konnte erst bei erwachsenen Tieren beobachtet werden. Nach Klei und Chapman (1999) ist daher zur Induktion einer Entwicklungshemmung offenbar eine geringere Stimulation erforderlich als zur Erzeugung einer Immunität gegenüber Reinfektionen, die sich auf alle Entwicklungsstadien bezieht und sich nur langsam ausbildet.

Die **Eiausscheidung** nahm bei einer Reinfektion mit kleinen Strongyliden sowohl unter experimentellen Bedingungen (Smith, 1978; Love und Duncan, 1992b; Monahan et al., 1997) als auch unter Feldbedingungen (Love und Duncan, 1992a) im Vergleich zur Erstinfektion signifikant ab.

Die **Präpatenz** der Cyathostomen verlängert sich bei Pferden mit wiederholtem Parasitenkontakt. So war sie bei der Reinfektion von erwachsenen Pferden um 2-3 Wochen länger als bei Infektion derselben Tiere 5 Jahre zuvor (Smith, 1978). Auch Love und Duncan (1992b) stellten bei Pferden nach Dreifachinfektion eine bis zu 2 Wochen längere Präpatenz fest als bei nur einmalig künstlich infizierten Pferden. Unter Feldbedingungen zeigten Fohlen im Vergleich zu Jährlingen und Adulten eine um 1 Woche kürzere Präpatenz (Love und Duncan, 1992a).

Der **Anteil hypobiotischer Larvenstadien** wächst bei wiederholtem Parasitenkontakt. So fanden Love und Duncan (1992a, 1992b) sowohl unter experimentellen Bedingungen als auch unter Feldbedingungen einen höheren prozentualen Anteil enzystierter Larven bei mehrfach infizierten im Vergleich zu erstinfizierten Tieren.

2.2. Folgen einer Cyathostomeninfektion

2.2.1. Klinisches Bild

2.2.1.1. Symptome

Das klinische Bild der larvalen Cyathostominose wurde auf der Basis zahlreicher Beobachtungen als ein spezifisches Syndrom beschrieben, bei dem es durch den massiven Schlupf enzystierter Cyathostomenlarven aus der Darmwand zu einer plötzlich einsetzenden Diarrhoe, rapidem Gewichtsverlust und starker Hinfälligkeit bis hin zum Tod der Tiere kam (Blackwell, 1973; Chiejina und Mason, 1977; Jeggo und Sewell, 1977; Mirck, 1977; Giles et al., 1985; Church et al., 1986; Kelly und Fogarty, 1993; Lyons et al., 1996a; Murphy et al., 1997a). Begleitet sein konnte diese Symptomatik von milden Koliken, Fieber und Ödemen. Der Appetit der Tiere blieb häufig erhalten. Dieses Syndrom hatte einen saisonalen Charakter mit Auftreten der Symptome im Winter und Frühjahr und es waren für gewöhnlich junge Tiere unter 5 Jahren betroffen (Blackwell, 1973; Chiejina und Mason, 1977; Jeggo und Sewell, 1977; Mirck, 1977; Giles et al., 1985; Kelly und Fogarty, 1993; Lyons et al., 1996a).

Neben diesem als mehr oder weniger „typisch“ zu bezeichnendem Verlauf äußerte sich die larvale Cyathostominose auch ausschließlich in Form von chronischem Gewichtsverlust bzw. reduzierten Gewichtszunahmen bei wachsenden Pferden (Round, 1968b, 1970b; Reilly et al., 1993; Murphy und Love, 1997; Murphy et al., 1997), wobei die negativen Auswirkungen auf das Körpergewicht nach Round (1968b) in der Regel kleiner bei geringgradig und größer bei hochgradig infizierten Pferden waren. Sportpferde wurden alleine durch mangelnde Leistungsbereitschaft auffällig. Durchfall trat nur rezidivierend auf (Jeggo und Sewell, 1977; Chiejina und Mason, 1977; Mair, 1993; Matthews und Morris, 1995; Murphy und Love, 1997; Thamsborg et al., 1998), oder er fehlte ganz (Mair, 1994; Murphy et al., 1997). Darüberhinaus wurden kleine Strongyliden als Ursache von Koliken in Betracht gezogen (Uhlinger, 1990; Love et al., 1991; Lyons et al., 1994; Mair und Pearson, 1995; Murphy et al., 1997; Murphy und Love, 1997; Mair et al., 1999). Nach Matthews und Morris (1995) können die klinischen Symptome trotz regelmäßiger Entwurmung im Jahresrhythmus wieder aufflammen.

Die larvale Cyathostominose des Pferdes trat als Einzelerkrankung (Chiejina und Mason, 1977; Jeggo und Sewell, 1977; Giles et al., 1985; Church et al., 1986; Love et al., 1992; Mair, 1993; Reilly et al., 1993; Johnigkeit und Herden, 1997; Murphy et al., 1997; Reilly et al.,

1993) oder als Herdenerkrankung auf (Pfister et al., 1988; Mair, 1994; Lyons et al., 1994, 1996a; Kelly und Fogarty, 1993).

2.2.1.2. Veränderung von Laborparametern

Nach Abbott (1998a) gehört in den verschiedenen weltweit durchgeführten Studien eine Leukozytose mit Erhöhung der Zahl neutrophiler Granulozyten zu den regelmäßigen Erscheinungen (Round, 1968b; Blackwell, 1973; Jeggo und Sewell, 1977; Chiejina und Mason, 1977; Giles et al., 1985; Church et al., 1986; Pfister et al., 1988; Mair et al., 1990; Love et al., 1991, 1992; Kelly und Fogarty, 1993; Mair, 1993, 1994; Murphy et al., 1996; Lyons et al., 1996; Murphy und Love, 1997; Murphy et al., 1997a; Johnigkeit und Herden, 1997). Das Ausmaß dieser Blutbildveränderung korrelierte mit der Schwere der Infektion und der klinischen Symptome (Round, 1968b; Mair et al., 1990; Thamsborg et al., 1998). Sie ist nach Love et al. (1991) Ausdruck der entzündlichen Typhlocolitis. Eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten konnte nur bei einem Teil der in der Literatur beschriebenen Fälle beobachtet werden (Round, 1968a; Jeggo und Sewell, 1977; Church et al., 1986; Kelly und Fogarty, 1993; Johnigkeit und Herden, 1997; Thamsborg et al., 1998). Nicht selten blieb die Zahl eosinophiler Granulozyten im Normbereich (Round, 1968; Blackwell, 1973; Giles et al., 1985; Love et al., 1991; Love et al., 1992; Murphy et al., 1997a; Murphy und Love, 1997). Im Endstadium der Erkrankung wurde sogar ein Abfall beobachtet (Round, 1968b). Das Ausmaß der Bluteosinophilie soll nach Round (1968) und Smith (1978) mit der Zahl infektiöser, in die Darmwand eindringender Larven korrelieren und bereits vor der Entwicklung adulter Cyathostomen im Darmlumen nachweisbar sein. Eine Anämie zählte ebenfalls zu den weniger konstanten Veränderungen des Blutbildes (Johnigkeit und Herden, 1997; Giles et al., 1985; Church et al., 1986; Kelly und Fogarty, 1993; Murphy et al., 1997a; Thamsborg et al., 1998). Nach Round (1968b) tritt sie erst Wochen bis Monate nach einer Infektion mit kleinen Strongyliden und dann insbesondere bei jungen Pferden in Erscheinung. Demgegenüber war der Hämatokrit bei schwer erkrankten Pferden mit Durchfall sogar erhöht (Mair et al., 1990).

Nach Abbott (1998a) gehört neben den beschriebenen Veränderungen des Blutbildes auch eine Hypalbuminämie zu den regelmäßigen Erscheinungen einer larvalen Cyathostominose. Sie trat sowohl nach experimenteller Infektion (Round, 1970a; Love et al., 1991; Murphy und Love, 1997) als auch bei natürlich infizierten Pferden auf (Round, 1970b; Blackwell, 1973; Jeggo und Sewell, 1977; Chiejina und Mason, 1977; Giles et al., 1985; Church et al., 1986;

Pfister et al., 1988; Church et al., 1986; Love et al., 1991; Mair, 1994; Murphy et al., 1997a; Jöhnigkeit und Herden, 1997; Thamsborg et al., 1998; Smets et al., 1999). Der Gesamteiweißspiegel war dabei im Anfangsstadium der Erkrankung durch die parallel auftretende absolute Hyperglobulinämie häufig noch normal oder erhöht, während es im fortgeschrittenen Stadium mit starker Abmagerung und Muskelatrophie zu einem Absinken des Gesamteiweißspiegels im Blut mit relativer Hyperglobulinämie kam. Auch hier korrelierte das Ausmaß des Eiweißverluste mit der Schwere der Infektion und der Symptome (Round, 1970a; Giles et al., 1985; Mair et al., 1990; Thamsborg et al., 1998).

Im Rahmen einer larvalen Cyathostominose wurde relativ häufig, jedoch nicht regelmäßig, eine Verschiebung der Globulinfraktionen im Sinne eines Anstiegs der beta-Globuline, seltener auch der alpha(2)-Globuline, beobachtet (Round, 1968a, 1968b, 1970a, 1970b; Jeggo und Sewell, 1977; Giles et al., 1985; Kelly und Fogarty, 1993; Mair et al., 1993; Murphy und Love, 1997; Murphy et al., 1997a; Thamsborg et al., 1998; Smets et al., 1999). Die Höhe des beta-Globulinspiegels soll dabei nach Round (1970b) ein Maß für den Infektionsgrad der Tiere sein. Demgegenüber soll der alpha2-Globulinspiegel nach Mair et al. (1993) mit dem Entzündungsgrad des Darmes korrelieren. Während die genannten Veränderungen von Giles et al. (1985) für charakteristisch gehalten wurden, erwiesen sie sich in verschiedenen anderen Studien jedoch als inkonstant (Herd und Kent, 1986; Church et al., 1986; Love et al., 1991; Mair et al., 1993; Murphy et al., 1997a). Normale Globulinspiegel können nach Mair et al. (1993) sowie Herd und Kent (1986) eine Infektion mit großen oder kleinen Strongyliden nicht ausschließen. Darüber hinaus konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des Globulinspiegels und dem Grad der Weideinfestation mit Drittlarven und damit dem Grad der Larveninvasion festgestellt werden (Herd und Kent, 1986). Allerdings wurden bei jungen Pferden in Anbetracht größerer Wurmbürden höher Globulinspiegel als bei älteren Pferden festgestellt (Herd und Kent, 1986).

Bei der Erhöhung der Alkalischen Phosphatase-Aktivität im Blut handelt es sich um eine vergleichsweise seltene und inkonstante Feststellung in Zusammenhang mit Fällen von larvaler Cyathostominose (Murphy und Love, 1997; Love et al., 1992; Murphy et al., 1997a). Nach Mair et al. (1990) soll die im Blut gemessene Aktivität der Alkalischen Phosphatase bei schwerkranken Pferden signifikant höher sein als bei solchen mit nur milden klinischen Symptomen.

Fructosamin entsteht durch eine nicht-enzymkatalysierte Glykosierung von Serumprotein. Der Serumfructosaminspiegel wird dementsprechend von der Halbwertszeit von Serumalbumin und der Glucosekonzentration des Blutes beeinflusst und kann daher zur Beurteilung des Proteinmetabolismus herangezogen werden. In einer Studie von Murphy et al. (1997b) wurde der Fructosaminspiegel regelmäßig vor und nach experimenteller Cyathostomeninfektion bestimmt. Bei allen infizierten Ponys konnte 4-6 Wochen nach der Infektion ein Abfall des Plasma-Fructosaminspiegels festgestellt werden. Er wurde im wesentlichen zurückgeführt auf eine Abnahme des Plasmaalbuminspiegels durch enteralen Proteinverlust, darüber hinaus aber auch auf einen steigenden Proteinumsatz und eine veränderte Zusammensetzung der Serumglobuline, die die Glykosierung beeinflussen. Eine Hypoglykämie war hierbei nur von untergeordneter Bedeutung. Nach Murphy et al. (1997b) soll der Fructosaminspiegels im Vergleich zum Albuminspiegel empfindlicher auf Veränderungen im Eiweißstoffwechsel reagieren und insbesondere dann ein wertvoller Indikator sein, wenn der Albuminspiegel noch im Normbereich liegt.

In einer Studie von Jöhnigkeit und Herden (1997) wurde bei 27 % der Pferde, bei denen die Diagnose der larvalen Cyathostominose gestellt wurde, eine Verschiebung der Elektrolyte festgestellt. Sie führte in einem Fall zu einer rezidivierenden hypokalzämischen Tetanie. Bei einer in der Schweiz durchgeführten Studie von Pfister et al. (1988) fiel eine Erhöhung des Serum-Kaliumwertes bei gleichzeitiger Erniedrigung der Natrium-, Calcium- und Magnesiumwerte auf, wobei die betroffenen Pferde eine Übererregbarkeit zeigten.

2.2.2. Pathomorphologie und Pathohistologie

Makroskopisch wurden bei einer Cyathostomeninfektion Knötchen in der Schleimhaut von Caecum und Colon gefunden, die sich in Abhängigkeit von der jeweiligen Art und dem Entwicklungsstadium in Größe, Farbe und Lokalisation unterschieden (Tiunov, 1953; Müller, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Diese Knötchen konnten mit 20-60/cm² sehr zahlreich sein (Velichkin, 1952, nach Ogbourne, 1978; Tiunov, 1953; Poynter, 1970). Nach Müller (1953) konzentrierten sie sich bei geringem Befall auf die Blinddarmspitze. Müller (1953) unterschied vier Knotenformen: Die kleinsten waren punktförmig bis stecknadelkopfgroß und von schwarzer bis blauvioletter Farbe. Sie enthielten eine spiralig aufgerollte Wurmlarve und lagen oberflächlich in der Mukosa. Größer (1 mm x <500 µm) waren ovale gelbliche Knoten. Die hierin enthaltene Larve lag in einer Achtertour oberflächlich in der Mukosa. In intensiver roter oder schwarzbrauner Farbe schimmerten

große Knoten von 3-5 mm Durchmesser. Sie lagen in der Submukosa und enthielten eine rund zusammengerollte Larve. Obwohl die in der Submukosa lokalisierten vierten Larven vor Durchbruch in das Lumen deutlich größer wurden als solche, die in der Mukosa lokalisiert waren, handelte es sich hierbei nach Müller (1953) nicht um ein späteres Entwicklungsstadium, sondern jede Larve repräsentierte für sich eine eigenständige Spezies. So handelte es sich bei den kleinen schwarzen und ovalen gelblichen Knoten in der Mukosa um eine andere Art als bei den großen schwarzen und großen roten Knoten, die in der Submukosa lokalisiert waren (Müller, 1953). Darüber hinaus wurden Larvenknötchen beobachtet, auf deren Kuppe die Schleimhaut atrophisch und später nekrotisch wurde, so dass kraterartige Defekte entstanden (Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Nach Tiunov (1953) war bei geringgradigen Infektionen der Gewebeschaden lokal begrenzt, während es bei massiven Infektionen von mehr als 20-30 Larven/cm² zu generalisierten katarrhalischen, hämorrhagischen oder manchmal fibrinösen Entzündungen des Dickdarmes, insbesondere des Caecums und der ventralen Colonlage, kam. Bei der pathologischen Untersuchung dominierten dann in einem von der katarrhalischen zur fibrinösen Entzündung zunehmendem Maße Erosionen und Ulcerationen der Schleimhaut, während die Anzahl der Larven gering war bzw. Larven im Falle fibrinöser Entzündungen auch ganz fehlen konnten. Die Stärke der Veränderungen variierte mit dem Infektionsgrad, darüber hinaus war sie von weiteren Faktoren wie Spezies und Lokalisation der Larve sowie Wirtsfaktoren abhängig. So traten schwerwiegende Veränderungen im Sinne einer hämorrhagischen und fibrinösen Entzündung vorzugsweise bei Fohlen in einem Alter von 6-24 Monaten auf. Ältere Tiere zeigten in der Regel weniger schwerwiegende Veränderungen (Tiunov, 1953).

Bei der histologischen Untersuchung wurde um die Larven regelmäßig eine Proliferation von Fibroblasten und die Bildung einer bindegewebigen Kapsel beobachtet, die um Larven in der Submukosa besonders deutlich war (Cuille et al., 1913; Tiunov, 1953; Müller, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978; Poynter, 1970). Hobmaier (1922, nach Müller, 1953) beschrieb darüber hinaus die Ausbildung einer einfachen homogenen Hülle, die nach außen von einem schwachen Bindegewebszug umsäumt wurde. Ebenso beschrieb Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) eine dünne homogene Schicht aus eosinophilem Material.

Die in der Mukosa liegenden Larven drangen nach Tiunov (1953) und Poynter (1970) lediglich in die Darmkrypten ein und enzystierten sich an deren Grund, wobei die umgebenden Epithelzellen Degeneration und Desquamation zeigten. Im Gegensatz dazu

penetrierten die Larven nach Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) sowie Eysker und Mirck (1986) auch die Basalmembran. So fanden letztere die meisten der frühen dritten Larven in der Lamina propria, während nur einige im Epithel und im Lumen der Lieberkühn'schen Krypten beobachtet wurden. Nur ein kleiner Teil befand sich in der Submukosa.

Um die Larven in der Mukosa beobachtete Tiunov (1953) kleinere Ansammlungen von Lymphozyten sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) beobachtete neben Lagen aus Fibroblasten abschnittsweise eine Infiltration mit Lymphozyten und einigen Plasmazellen, die sich direkt über der Lamina muscularis mucosae befanden. Vergesellschaftet war dies in einigen Fällen mit einer Ansammlung von eosinophilen Granulozyten in der darunterliegenden Submukosa sowie in unmittelbarer Umgebung der Larven. Nach Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) war eine massive Infiltration des Gewebes mit eosinophilen Granulozyten in Umgebung der Larve assoziiert mit deren Austritt in das Darmlumen, wobei die Zellen nach Larvenschlupf die Gewebslücke ausfüllten. Viele eosinophile Granulozyten durchdrangen die Bindegewebskapsel, so dass sie von der Larve nur noch durch die oben beschriebene dünne Schicht aus eosinophilem Material abgegrenzt waren. Einige durchdrangen auch diese Schicht und kamen in direkten Kontakt mit der Larve. Zahlreiche eosinophile Granulozyten waren degranuliert.

Auch das Gewebe, welches die submukösen Larven umgab, war über die bindegewebige Proliferation hinaus von Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten infiltriert, wobei häufig auch Mastzellen in Nachbarschaft der eosinophilen Granulozyten auftraten (Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Darüberhinaus beobachtete Tiunov (1953) eine Infiltration der Kapsel mit einer variablen Anzahl an Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten, die teilweise degenerativen Veränderungen zeigten. Im Vergleich zu den Veränderungen in der Mukosa war die Wirtsreaktion in der Submukosa relativ groß (Tiunov, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Die über diesen submukösen Larven liegende Mukosa zeigte degenerative Veränderungen. Es kam zu einer Verdrängung von Darmeigendrüssen und zu einer Hyperplasie und Hypertrophie der Becherzellen (Tiunov, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Blutgefäße waren häufig dilatiert und obliteriert und es konnten perivaskuläre Zellinfiltrate auftreten (Tiunov, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Pfister et al. (1988) stellten bei massiven Cyathostomeninfektionen eine ausgeprägte Granulombildung um Larven in der Tela submucosa mit vorwiegender Infiltration durch

neutrophile Granulozyten fest. Die Veränderungen waren zum Teil von phlegmonösen Charakter mit Abszedierungstendenz. Daneben zeigten sich übereinstimmend mit den bereits genannten Autoren besonders um abgekapselte Larven Abwehrwälle aus Rundzellen, vor allem Lymphozyten und Plasmazellen, nebst neutrophilen und vereinzelt eosinophilen Granulozyten. Darüber hinaus beschrieb Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) einige Abschnitte, in denen sich die weiterhin abgekapselten Larven nach Zerstörung der Lamina muscularis mucosae dem Epithel annäherten. In Analogie zu den bereits beschriebenen Veränderungen bei Schlupf der in der Mukosa liegenden Larven zeigten das umgebende Gewebe und die darüberliegende Mukosa auch hier eine massive Infiltration mit eosinophilen Granulozyten. Die Mukosa erschien ödematisiert. Das Gewebe war zum Zeitpunkt des Larvenschlupfes auch von einer großen Zahl neutrophiler Granulozyten infiltriert. Die polymorphkernige Reaktion war neben zahlreichen Makrophagen auch nach Übertritt der Larve in das Lumen nachweisbar. Der Larvenschlupf hinterließ Erosionen und Ulcerationen, die in Anbetracht der guten Regenerationsfähigkeit des Gewebes schnell abheilten und dementsprechend selten zu finden waren (Tiunov, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978).

Im Rahmen generalisierter Darmentzündungen beobachtete Tiunov (1953) eine großflächige Zerstörung der Tela mucosa und eine ödematisierte Tela submucosa, die von Blutungen durchsetzt war und ein zellreiches Exudat aus Lymphozyten, Histiozyten, Fibroblasten, neutrophilen Granulozyten und, insbesondere in unmittelbarer Nähe der Larve, eosinophilen Granulozyten aufwies. Die Muscularis und die Serosa waren nur bei massiven Infektionen in den Entzündungsprozeß miteinbezogen. Die Darmlymphknoten der betroffenen Pferde waren vergrößert und von hämorrhagischen Herden durchsetzt. Veränderungen an anderen Organen und Geweben fehlten oder waren unspezifisch.

Auch von anderen Autoren wurden vergleichbare pathologische Veränderungen beschrieben. Sie traten bei einigen Autoren mehr fokal (Müller, 1953; Blackwell, 1973; Giles et al., 1985; Harmon et al., 1986; Reinemeyer und Powell, 1986; Kelly und Fogarty, 1993; Johnigkeit und Herden, 1997) und bei anderen mehr diffus auf (Jasko und Roth, 1984; Church et al, 1986).

2.2.3. Pathomechanismen

Bei der histologischen Untersuchung der Dickdarmschleimhaut fand Wetzel (1930) adulte Cyathostomen, die sich an der Schleimhaut festsaugten, was zur Loslösung von Epithelzellen und Zellen der Lamina propria führte. Einige Arten sollen periglanduläre Kapillaren eröffnet und geringe Mengen Blut gesaugt haben. Da jedoch nur wenige Cyathostomen im Darmlumen eine Rotfärbung zeigten, soll der Aufnahme von Blut nur eine untergeordnete Rolle in der Ernährungsweise der kleinen Strongyliden zukommen. Nach Wetzel (1930) ernährten sie sich vielmehr von den losgelösten Zellelementen und der vermutlich austretenden Gewebsflüssigkeit. Da die kleinen Strongyliden offenbar die Anheftungsstelle häufig wechselten, vermutete Wetzel (1930), daß bei sehr starkem Befall flächenhafte oberflächliche Schleimhautschäden entstehen können. Dies soll zu Resorptionsstörungen beim Wirtstier führen sowie dem Eindringen von Bakterien und der Resorption von Toxinen Vorschub leisten. Diese (sub-)klinischen Auswirkungen sind jedoch nicht belegt.

Die Hauptschadwirkung wird den Larvenstadien zugesprochen, die sich in der Mukosa und Submukosa entwickeln. Durch die Larvenknötchen kann es nach Tiunov (1953) in Anbetracht ihrer möglichen Vielzahl klinisch zu Leistungsabfall und einer Verminderung der Abwehrkraft kommen. Pathogenetisch bedeutsamer ist jedoch der durch verschiedene epidemiologische Risikofaktoren ausgelöste synchrone Larvenschlupf, der zu einer mechanischen Zerstörung der Schleimhaut führt und von einer hochgradigen entzündlichen Reaktion des Gewebes begleitet wird. Von Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) und Poynter (1970) wurde angenommen, dass die wachsenden Larven Stoffe sezernieren, die in Anbetracht der fehlenden Wirtsreaktion in Umgebung enzystierter Larven erst bei Schlupf der vierten Larven mit Ruptur der umgebenden Kapsel in das muköse und submuköse Gewebe freigesetzt werden und zu lokaler Blutfülle und entzündlicher Ödematisierung führen. Neben dem Larvenschlupf soll auch das Eindringen der Larven in die Schleimhaut zu einer Entzündung des Darmes mit klinischen Symptomen führen. So beobachteten Murphy und Love (1997) bereits 46 Wochen nach experimenteller Infektion klassische Symptome einer larvalen Cyathostominose bei Pferden, deren Wurmpopulation postmortem zu überwiegendem Anteil aus inhibierten Stadien bestand. Als Folge der mechanischen Schleimhautzerstörung werden Resorptionsstörungen vermutet (Blackwell, 1973). Darüber hinaus wies Love et al. (1991) eine erhöhte intestinale Permeabilität nach. Sie wird für einen enteralen Eiweißverlust über die entzündlich veränderte Dickdarmschleimhaut und die hieraus resultierende Hypalbuminämie verantwortlich gemacht (Round, 1970a; Blackwell, 1973;

Giles et al., 1985). Als Folge eines Befalls mit kleinen Strongyliden wurden von Love (1992) Störungen der intestinalen Mikrozirkulation sowie von Giles et al. (1985) Veränderungen in der Mikroflora des Dickdarmes mit sekundärer Vermehrung fakultativ enteropathogener Keime vermutet. Desweiteren wurden in Zusammenhang mit einer Strongylideninfektion Peristaltikstörungen beobachtet, von denen angenommen wird, dass sie zu Verdauungsstörungen und Gewichtsverlust führen (Bueno, 1979). Es wurden caecocaecale Invaginationen (Lyons et al., 1994; Mair et al., 1999), Fälle nicht-strangulationsbedingter hämorrhagischer Infarzierungen (Mair und Pearson, 1995) sowie Tympanien des Blindarms (Murphy et al., 1997a) beschrieben.

2.3. Verfahren zur Bestimmung der Zahl enzystierter Larven

Die späten dritten und vierten Larven sind makroskopisch sichtbar und können durch das Verfahren der sog. Transillumination quantifiziert werden. Wie von Eysker und Klei (1999) beschrieben, wird dieses Verfahren in verschiedenen Modifikationen eingesetzt. So wurden von Klei et al. (1993) und von Monahan et al. (1995) kleine Stücke von Caecum, ventralem und dorsalem Colon entfernt, über einem runden Holzausschnitt von 32 cm² fixiert und von der Serosaseite her durchleuchtet. Die Larven über dem Holzausschnitt wurden bei geringer Vergrößerung unter dem Mikroskop gezählt. Alternativ hierzu wurde die Darmschleimhaut von Eysker et al. (1997) nach Entfernung der Serosa zwischen zwei Petrischalen gepresst, von denen eine zur Erleichterung des Zählvorgangs über ein Zählgitter verfügte. Reinemeyer und Herd (1986a) legten Schleimhautstücke von 5x5 cm Größe mit der Mukosa nach oben in eine Petrischale und durchleuchteten sie von der Serosaseite her. Die Zählung der enzystierten Larven erfolgte nach Glätten der Schleimhautfalten bei 15-facher Vergrößerung. Unter Berücksichtigung des Gewichtes des untersuchten Gewebestückes konnte dann in allen Fällen die Gesamtzahl der Larven pro Darmkompartiment ermittelt werden. Nach Eysker und Klei (1999) besteht der Nachteil dieses Verfahrens (Tab. 2.2.) darin, dass die frühen dritten Larven zu klein sind um durch Transillumination erfasst zu werden. Auch sich entwickelnde, dabei aber noch sehr kleine dritte Larven können übersehen werden. Darüber hinaus ist mit dieser Methode keine Differenzierung des Entwicklungsstadiums einer Larve möglich (Eysker und Klei, 1999).

Da die frühen dritten Larven zu klein sind um durch direkte Betrachtung oder durch Transillumination des Gewebes erfaßt zu werden, ist zur Zählung dieser Population die

Verdauung des umgebenden Gewebes mittels Pepsin-Salzsäure unter Freisetzung der Larven erforderlich, die dann unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden können. Diese sog. Digestionsmethode geht zurück auf Herlich (1956). Wie von Eysker und Klei (1999) dargestellt, wird auch dieses Verfahren in verschiedenen Modifikationen eingesetzt, die sich v.a. auf die Inkubationszeit und die Inkubationstemperatur des Verdauungsvorgangs auswirken. Als Verdauungsmedium wurde in der Mehrheit der Fälle eine Lösung verwendet, die 10 g Pepsin (1:10000) und 15 ml einer 36-38 %ige Salzsäure pro Liter Wasser enthielt. Mukosa und Submukosa wurden zur Verdauung von den restlichen Schleimhautlagen separiert (Eysker et al., 1992, 1997; Xiao et al., 1994; Monahan et al., 1995, 1996). Von Duncan et al. (1998) wurde das Verfahren von Herlich (1956) in modifizierter Form eingesetzt, wobei das zu verdauende Material in dem doppelten seines Volumens an Pepsin-HCL (100 g Pepsin (1:3000) mit 300 ml konzentrierter Salzsäure auf 10 l Wasser) für 2 Stunden inkubiert wurde. Alle 2 Stunden wurde die Mixtur nach Entfernen und Formalinisieren des verdauten Überstandes unter Zusatz frischer Pepsin-Salzsäure reinkubiert. Dieser Vorgang wurde bis zur vollständigen Verdauung des Gewebes wiederholt. Diese sog. Melk-Technik wurde auch von Murphy und Love (1997) eingesetzt. In allen Fällen wurde nur ein Teil des Caecums verdaut und die Zahl der Larven pro Darmabschnitt unter Berücksichtigung des Gewichtes des verdauten Schleimhautstückes ermittelt. Der Vorteil (Tab. 2.2.) dieses Verfahrens gegenüber der Transillumination ist nach Eysker und Klei (1999) die Möglichkeit der Zählung der kleinen dritten Larven und der Differenzierung zwischen sich entwickelnden dritten und vierten Larven. Ein Nachteil (Tab. 2.2.) ist die in einigen Versuchen im Vergleich zur Transillumination festgestellte geringere Zahl sich entwickelnder Larven (Reinemeyer und Herd, 1986a). Dieser Verlust soll nach Eysker und Klei (1999) vor allem die größeren Larven betreffen, die im Rahmen der Verdauung morphologische Schäden bis hin zu einer vollständigen Deintegration erleiden. Insbesondere nach anthelminthischer Behandlung abgetötete Larven, die durch Pepsin vollständig verdaut werden, sollen im Rahmen der Transillumination noch erfasst werden, wenn dieses Verfahren innerhalb von zwei Wochen nach der Behandlung durchgeführt wird (Eysker und Klei, 1999; Klei et al., 1997). Durch die alleinige Anwendung der Transillumination kann daher der Effekt eines Anthelminthikums unterschätzt werden. Demgegenüber fanden Eysker et al. (1997) 5 Wochen nach anthelminthischer Behandlung eine größere Zahl sich entwickelnder Larven bei der Digestion, während bei den nicht-behandelten Kontrollen größere Zahlen bei der Transillumination festgestellt werden konnten. Die Autoren erklärten diesen Befund damit, dass inhibierte dritte Larven nach der Behandlung ihre Entwicklung fortsetzten und die

behandelten Pferde deswegen einen höheren Anteil sich entwickelnder dritter Larven besaßen, die allerdings noch zu klein waren um durch Transillumination erfasst zu werden.

In Anbetracht der uneinheitlichen Ergebnisse und des Fehlens standardisierter Verfahren raten Eysker und Klei (1999) zum Einsatz beider Verfahren zur Zählung der Larven.

Tab. 2.2.: Vor- und Nachteile der Transilluminations- und der Digestionsmethode

	Transilluminationsmethode	Digestionsmethode
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Deintegration von Larven mit dadurch bedingter Reduktion der Larvenzahl (DL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der kleinen dritten Larven • Möglichkeit der Differenzierung zwischen dritten und vierten Larven
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Erfassung der kleinen dritten Larven • Keine Differenzierungsmöglichkeit zwischen den Larvenstadien • Ggf. Unterschätzung der Wirkung von Anthelminthika durch Erfassung toter Larven 	<ul style="list-style-type: none"> • Morphologische Schäden bis hin zur vollständigen Deintegration mit Reduktion der Larvenzahl, insbesondere der großen vierten Larven

2.4. Wirksame Anthelminthika gegen Cyathostomen

In der Behandlung und Prophylaxe der kleinen Strongyloiden unterscheidet man adultizide Wirkstoffe, die ausschließlich gegen die im Darmlumen sitzenden erwachsenen Cyathostomen wirken, von larviziden Wirkstoffen und Behandlungsregimen, die neben den erwachsenen Cyathostomen auch die Larvenstadien in der Darmwand erfassen. Trotz konsequenter Prophylaxe besteht bei Verwendung ausschließlich adultizider Wirkstoffe nach Love und Mckeand (1997) die Möglichkeit einer Akkumulation von Larven in der Darmwand. So wurden klinische Symptome einer larvalen Cyathostominose trotz regelmäßiger anthelminthischer Behandlung beschrieben (Giles et al., 1985; Reilly et al., 1993; Mair, 1994; Lyons et al., 1994; Murphy et al., 1997a). Der Vorteil larvizider Wirkstoffe liegt nach Reinemeyer (1998) in einer schnellen Reduktion der Eiausscheidung mit einer im Vergleich zu den adultiziden Wirkstoffen längeren Periode zwischen Behandlung und Wiederauftreten von Eiern im Kot (egg reappearance period, ERP). Die längere ERP wird dadurch bedingt, dass die Eiausscheidung bei larviziden Anthelminthika nur Folge einer Reinfektion sein kann, während sie bei adultiziden Anthelminthika auch von noch vorhandenen immaturren Cyathostomen ausgehen kann, die sich nach der anthelminthischen Medikation zu Adulten weiterentwickeln. Der praktische Nutzen dieser Tatsache liegt in einer

reduzierten Anzahl anthelminthischer Behandlungen zur Vermeidung einer relevanten Weidekontamination während eines Jahreszyklus. Nach Reinemeyer (1998) soll die Reaktion des Wirtsgewebes auf den Tod der Larven im Vergleich zu dem bei ihrem Schlupf verursachten Schaden minimal sein, so dass die Pathogenität der Cyathostomen durch larvizide Anthelminthika reduziert werden kann.

Die larvizide Behandlung mit dem Ziel der möglichst weitgehenden Reduktion der Anzahl inhibierter Larven sollte nach Paul (1999) zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem viele enzystierte Larven im Wirt vorhanden sind und die Weidekontamination gleichzeitig gering ist. Er ist dementsprechend nach den lokalen klimatischen Bedingungen auszuwählen. Unter den in Deutschland vorliegenden Klimaverhältnissen wird eine Behandlung im Spätherbst bis Frühwinter empfohlen (Paul, 1998, 1999; Abbott, 1998b; Ribbeck, 1999).

2.4.1. Fenbendazol

Fenbendazol gehört zu der Gruppe der Benzimidazole. Ihr von Lacey (1988) ausführlich dargestellter Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung von Aufbau und Funktion des Tubulusapparates durch Bindung an Tubulin. Der Tubulusapparat ist in eukaryotischen Zellen nötig für die Formation des Spindelapparates bei der Zellteilung, den Erhalt der Zellform, die Zellmotilität, die Zellsekretion, die Nahrungsaufnahme und den intrazellulären Stofftransport (Dustin, 1982, nach Lacey, 1988). Benzimidazole induzieren dementsprechend auf direktem und indirektem Wege multiple biochemische Veränderungen, die in einem Verlust der zellulären Homöostase resultieren. Nach Lacey (1988) soll die Hemmung des Spindelapparates in sich teilenden oder wachsenden Zellen einen letalen Effekt haben. Dagegen führt die Störung der Zellhomöostase in sich nicht-entwickelnden Zellen, wie adulten oder inhibierten Stadien, nach Lacey (1988) zu einer Austreibung der Parasiten ohne letalen Effekt.

In einer Studie von Duncan et al. (1980, 1998) führte Fenbendazol in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht an 5 aufeinanderfolgenden Tagen zu einer 95 %igen Reduktion von in der Darmwand sitzenden, enzystierten Larvenstadien. Der larvizide Effekt war damit um einige Prozent größer als bei der Verabreichung einer viermal höheren Einzeldosis. Die späten dritten und vierten Larven wurden dabei um 99,4 % und die frühen dritten Larven um 91,5 % reduziert. Die Wirksamkeit gegenüber den luminalen

Parasitenstadien lag bei 90,7 % (Duncan et al., 1998). Dieses Wirksamkeitsprofil stimmt mit dem anderer Studien überein (Abbott et al., 1996; Klei et al., 1997; DiPietro et al., 1997).

2.4.2. Moxidectin

Moxidectin zählt zu der Gruppe der Milbemycine, bei denen es sich um Aglykone der Avermectine (Ivermectin, Doramectin) handelt. Der von Conder und Campbell (1995) zusammenfassend dargestellte antiparasitäre Wirkungsmechanismus dieser makrozyklischen Lactone beruht auf einer Lähmung der neuronalen und neuromuskulären Übertragung durch irreversible Öffnung von Chloridkanälen an inhibitorischen Neuronen. Nach Conder und Campbell (1995) deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass diese Chloridkanäle entgegen der ursprünglichen Annahme nicht von gamma-Aminobuttersäure, sondern von Glutamat gesteuert werden. Moxidectin ist etwa um den Faktor 100 lipophiler als Ivermectin bei einer gleichzeitig um ein Vielfaches höheren Wasserlöslichkeit.

Moxidectin zeigte in vorliegenden Studien übereinstimmend in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht verabreicht als 2 %iges Gel eine nahezu vollständige Elimination luminaler Cyathostomenstadien mit entsprechender Reduktion der Eiausscheidung. Demgegenüber schwankte die Wirkung von Moxidectin gegenüber den sich in der Mukosa entwickelnden Larvenstadien, lag aber in der Mehrzahl durchgeführter Studien oberhalb von 75 % (DiPietro et al., 1992; Bello und Laningham, 1994; Xiao et al., 1994; Monahan et al., 1995; Eysker et al., 1997; Bauer et al., 1998; Bairden et al., 2001). Die von Eysker et al. (1997) vorgenommene Verlängerung des Zeitraumes zwischen Behandlung und Untersuchung der Tiere von üblichen zwei auf fünf Wochen resultierte nicht in einer offensichtlichen Effektivitätserhöhung des Anthelminthikums gegenüber den enzystierten Larvenstadien. Eine Wirkung von Moxidectin auf die frühen dritten Larven in der Darmwand ist umstritten. Während mehrere Autoren Moxidectin einen solchen Effekt absprachen (Xiao et al., 1994; Monahan et al., 1995, 1996; Eysker et al., 1997) berichteten andere Autoren von einer Wirksamkeit über 90 % gegenüber diesen inhibierten Stadien (Bairden et al., 2001).

Bello und Laningham (1994) konnten durch histologische Untersuchung des Darmes von 40 natürlich infizierten Ponys 2 Wochen nach Behandlung neben einem langsamen letalen Effekt auf die enzystierten Larven eine bemerkenswerte Reduktion von Entzündungserscheinungen in der Darmwand feststellen, die um so mehr aufiel, je jünger die behandelten Pferde waren.

Nach Vercruysse et al. (1998) und Gokbulut et al. (2001) soll Moxidectin eine persistierende Wirkung haben. Es wurde festgestellt, dass Moxidectin zusätzlich zu der Abtötung der sich in der Darmwand entwickelnden Larven die Ansiedlung infektiöser Larven für einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen nach einer anthelminthischen Behandlung verhinderte (Vercruysse et al., 1998). Beide Faktoren resultierten in einer bemerkenswert langen ERP, die mit 12 Wochen deutlich über den ERP anderer gängiger Anthelminthika lag. Ein Depoteffekt wurde darüber hinaus auch gegenüber den älteren Larvenstadien vermutet. Nach Meinung der Autoren wird dieser Effekt jedoch erst beim Schlupf der Larven aus der Darmwand wirksam (Vercruysse et al., 1998; Gokbulut et al., 2001).

Tab. 2.3.: Wirksamkeit (%) von Fenbendazol (5x7,5 mg/kg) und Moxidectin (0,4 mg/kg) gegen inhibierte dritte (EL3) und sich entwickelnde späte dritte und vierte Cyathostomenlarven (LL3/L4) in der Dickdarmschleimhaut von Pferden

Fenbendazol: 5 x 7,5 mg/kg			Moxidectin: 0,4 mg/kg		
Autor	EL3	LL3 / L4	Autor	EL3	LL3 / L4
Duncan et al. (1980)	na	95 ^a	DiPietro (1992)	na	95 ^a 85 ^b
Abbott et al. (1993)	na	91	Bello und Laningham (1994)	na	77 – 89 ^c
Lyons et al. (1994)	na	80 ^a	Xiao et al. (1994)	0-10,1	62,6 – 79,1 ^c
Abbott et al. (1996)	91,5	96,4-99,9 ^a	Monahan et al. (1995)	36,8	88,5 ^a 83,8 ^b
Klei et al. (1997)	90,5	95,9 ^a 78 ^b	Monahan et al. (1996)	37	50 ^a 87,2 ^b
DiPietro et al. (1997)	98	96 ^a 92 ^b	Eysker et al. (1997)	18,5	89,6 ^c (L4)
Duncan et al. (1998)	91,5	99,4 ^a	Bauer et al. (1998)	na	76 ^a
			Bairden et al. (2001)	90,8	99,9 ^a 95 ^b

- ^a Digestion
^b Transillumination
^c keine Angabe des Zählverfahrens
na nicht angegeben

2.5. Risikofaktoren für das Auftreten einer larvalen Cyathostominose

In drei verschiedenen Einrichtungen in England wurden mit dem Ziel der Identifizierung und Quantifizierung von epidemiologischen Risikofaktoren die anamnestischen Daten von insgesamt 128 Pferden mit chronischer Diarrhoe erhoben (Reid et al., 1995). In 87 dieser Fälle wurde anhand der von Mair et al. (1990, 1993) beschriebenen hämatologischen und biochemischen Parameter die Verdachtsdiagnose der larvalen Cyathostominose gestellt. Während die Diagnose keine Abhängigkeit von Rasse und Geschlecht der Pferde, der Frequenz anthelminthischer Behandlungen und dem Ort der Diagnosestellung zeigte, war sie signifikant abhängig von Alter, Jahreszeit des Auftretens und dem zeitlichen Abstand zur letzten Wurmmitteapplikation. Darüberhinaus zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen der Diagnose einerseits und Weidegang, Gruppenhaltung und dem Rezidivieren klinischer Symptome andererseits.

Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass Pferde mit chronischer Diarrhoe in einem Alter unter 5 Jahren mit einer 6-8mal höheren Wahrscheinlichkeit an einer larvalen Cyathostominose erkrankt waren als solche über 5 Jahren (Reid et al., 1995). In Analogie hierzu wurde in vielen der vorliegenden Studien von erkrankten Pferden unterhalb dieser Altersgrenze berichtet (Blackwell, 1973; Chiejina und Mason, 1977; Jeggo und Sewell, 1977; Mirck, 1977; Giles et al., 1985; Kelly und Fogarty, 1993; Lyons et al., 1996).

Pferde mit chronischer Diarrhoe während der Wintermonate hatten mit einer 5mal höheren Wahrscheinlichkeit eine larvale Cyathostominose als Pferde, die während der Sommermonate mit Durchfall vorgestellt wurden (Reid et al., 1995). Der saisonale Charakter der larvalen Cyathostominose mit überwiegendem Auftreten der Symptome im Winter und Frühjahr kam darüber hinaus in zahlreichen Fallberichten zum Ausdruck (Blackwell, 1973; Chiejina und Mason, 1977; Jeggo und Sewell, 1977; Mirck, 1977; Giles et al., 1985; Kelly und Fogarty, 1993; Lyons et al., 1996).

Eine innerhalb der vergangenen zweieinhalb Wochen erfolgte anthelminthische Behandlung erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer larvalen Cyathostominose um das dreieinhalbfache (Reid et al., 1995). Demgegenüber hatte die Häufigkeit anthelminthischer Behandlungen keinen Einfluß auf das Vorkommen der Erkrankung (Reid et al., 1995). Auch in der Literatur wurden mehrfach Fälle von larvaler Cyathostominose beschrieben, die bei

Pferden unterschiedlichen Alters vor allem im Winter innerhalb von zwei Wochen nach anthelminthischer Behandlung auftraten (Mair, 1993; Reilly et al., 1993; Murphy, 1997; Johnigkeit und Herden, 1997). Dem beschriebenen Phänomen wurde der erstmals von Gibson (1953) und Smith (1976a) postulierte Pathomechanismus zugrunde gelegt, bei dem der Abgang luminaler Stadien nach anthelminthischer Medikation die Entwicklung der in der Darmwand ruhenden hypobiotischen Larven induziert. Angesichts der Gefahr einer durch Wurmmitteapplikation ausgelösten larvalen Cyathostominose soll nach Love und Mckeand (1997) sowie Klei und French (1998) vor allem bei der anthelminthischen Behandlung von solchen Pferden Vorsicht geboten sein, die mit klinisch erkrankten Tieren in einer Herde zusammenstehen und von denen daher angenommen werden kann, dass sie ebenfalls über eine verhältnismäßig große Cyathostomenbürde verfügen, insbesondere wenn es sich dabei um junge Pferde handelt. Nach Love und Mckeand (1997) soll das Risiko der iatrogenen Auslösung einer larvalen Cyathostominose gering sein, wenn Albumin- und beta-Globulinspiegel noch im Normbereich liegen.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Versuchsplan

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob man bei Pferden durch die Gabe von Anthelminthika Symptome einer larvalen Cyathostominose auslösen kann. Im Zentrum des Interesses standen dabei die Anthelminthika Moxidectin und Fenbendazol, die aufgrund ihrer larviziden Wirksamkeit als Mittel der ersten Wahl für die kausale Therapie und Metaphylaxe der larvalen Cyathostominose angesehen werden. Die gewünschten und möglicherweise auch ungewünschten Folgen ihrer Verabreichung wurden an natürlich infizierten Ponyfohlen dokumentiert, wobei hierzu ein Gruppenvergleich zwischen infizierten, behandelten Ponys mit infizierten, unbehandelten sowie nicht-infizierten Ponys erfolgte. Über die im Rahmen einer klinischen Untersuchung der Pferde zu erhebenden Befunde hinaus dienten Laboruntersuchungen der Erfassung von symptombegleitenden oder subklinischen Veränderungen des Blutes. Die Auswahl der zu untersuchenden Parameter orientierte sich an den in der Literatur beschriebenen Größen, deren Veränderungen eine mehr oder weniger konstante Assoziation mit dem Krankheitsbild der larvalen Cyathostominose erkennen ließen und die von der Integrität und der Funktionalität des Dickdarmes abhängen. Zur Beurteilung der Infektionsstärke erfolgte eine postmortale Quantifizierung und Qualifizierung der Cyathostomenbürde. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung des Zustandes der Schleimhaut und der darin lokalisierten Larven histologische Präparate des Caecums gruppenvergleichend ausgewertet. Im Rahmen des immunhistologischen Nachweises von Lymphozytensubpopulationen und des unter Verwendung einer Spezialfärbung vorgenommenen Mastzellnachweises sollte untersucht werden, welche Bedeutung diesen Zellen sowohl bei der Cyathostomeninfektion als auch bei der Elimination dieser Parasiten nach larvizider Behandlung zukommt. Der Nachweisversuch eines Zelluntergangs bei den Cyathostomen nach anthelminthischer Behandlung erfolgte in Anlehnung an Ergebnisse von Jasmer *et al.* (2000) mit dem TUNEL-Verfahren.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere, Aufstallung und Fütterung

Die 24 Versuchstiere wurden über einen Pferdehändler aus einem Bestand im östlichen Niedersachsen bezogen. Es handelte sich um Ponys unterschiedlicher und teilweise

gekreuzter Rassen. Die 12 Hengste und 12 Stuten waren zum Zeitpunkt ihrer Aufstallung bei Versuchsbeginn zwischen 6 und 9 Monate alt und hatten ein Körpergewicht von 39-128 kg. Die Identifizierung der Tiere erfolgte nach Aufnahme ihres Signalements unter Zuteilung einer Nummer (Nr. 1-28; Nr. 10 und 20 wurden nicht vergeben), die mit einem Farbstempel auf die Kruppe der Ponys aufgetragen wurde.

Vier nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Ponys, 2 Hengste und 2 Stuten, wurden am 12. September 1999 aufgestellt und bis Versuchsende getrennt von den anderen Tieren in einem Laufstall auf Stroh gehalten. Sie erhielten Heu und Wasser zur freien Aufnahme sowie zweimal täglich geringe Mengen Kraftfutter. Nach einer bereits am 1. September vorgenommenen oralen Medikation mit Ivermectin (Ivomec®, Merial) in einer Dosis von 1 mg/kg KGW erfolgte unmittelbar nach ihrer Aufstallung zunächst eine orale Behandlung mit Moxidectin (Cydectin® 0,1%ige Suspension, Fort Dodge GmbH) in einer Dosis von 0,5 mg/kg KGW sowie zwei Tage später mit Fenbendazol (Panacur® Paste, Hoechst Veterinär GmbH) in einer Dosis von täglich 20 mg/kg KGW, verabreicht an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (nicht infizierte Kontrollgruppe C-0).

Die verbleibenden 20 infizierten Ponys wurden im September 1999 von den Mutterstuten abgesetzt und verblieben innerhalb einer größeren Jungpferdeherde bis zum 03. Dezember 1999 auf der Weide. Nach ihrer Aufstallung wurden sie gemeinsam in einem mit Stroh eingestreuten Laufstall mit einer Grundfläche von ca. 80 m² gehalten und bekamen Heu und Wasser ad libitum sowie zweimal täglich geringe Mengen Kraftfutter. Am 18. Dezember 1999 wurden zwei weitere Ponys (Nr. 27 und 28) gleicher Herkunft aufgenommen. Sie ersetzten zwei am 9. und 25. Dezember 1999 trotz symptomatischer Behandlung an Auszehrung verendete Tiere (Nr. 9 und 25).

3.2.2. Versuchsaufbau

Zu Versuchsbeginn, der auf den Zeitpunkt der ersten Probenentnahme datiert wurde, waren die infizierten Ponys bereits 10 Tage aufgestellt. Sechs Wochen nach Versuchsbeginn wurden 8 männliche Tiere an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit Fenbendazol (Panacur® Paste, Hoechst Veterinär GmbH) in einer täglichen Dosis von 7,5 mg/kg KGW behandelt (infizierte, Fenbendazol-behandelte Gruppe F), 8 weibliche Tiere erhielten Moxidectin (Equest®, Fort Dodge GmbH) in einer Dosis von 0,4 mg/kg KGW (infizierte Moxidectin-behandelte Gruppe

M). Die 4 nach dem Zufallsprinzip verbleibenden Ponys der Herde, 2 Hengste und 2 Stuten, blieben unbehandelt (infizierte, unbehandelte Gruppe C-I). Dementsprechend sind insgesamt vier Versuchsgruppen (C-0, C-I, M und F) zu unterscheiden (Tab. 3.1.).

Aus der Gruppe F und der Gruppe M wurden am 2., 4., 6. und 14. Tag nach der Behandlung jeweils 2 Ponys pro Gruppe nach Betäubung per Bolzenschuss durch Ausbluten getötet und seziert. Die Zuordnung zu den Untergruppen (2, 4, 6 und 14) erfolgte auch hier zufällig (Tab. 3.1. und Abb. 3.1.). Zuletzt erfolgte die Tötung und Sektion der Ponys aus den Gruppen C-I und C-0, wobei von letzteren nur zwei der insgesamt vier Tiere getötet und seziert wurden.

Tabelle 3.1.: Übersicht über die Versuchsgruppen

Gruppe	Unter- gruppe	Tier-Nr.	Status
C-0		1-4	Nicht infiziert
C-I		6, 14, 22, 24	Infiziert, unbehandelt
F	2	17, 27	Infiziert, Fenbendazol-behandelt
	4	8, 21	
	6	13, 23	
	14	18, 19	
M	2	15, 26	Infiziert, Moxidectin-behandelt
	4	9, 28	
	6	11, 16	
	14	5, 12	

3.2.3. Klinische Untersuchungen

Vom Zeitpunkt der Aufstallung bis zur Sektion erfolgte zu jeder Probenentnahme eine Beurteilung des Allgemeinbefindens der Tiere. Hierbei wurde auf Verhalten und Haltung der Ponys, ihre Futteraufnahme sowie adspektorisch erfassbare Krankheitssymptome geachtet. Darüber hinaus wurde zu Aufstallungsbeginn und anschließend in 2-3 wöchigen Intervallen das Körpergewicht der Ponys mit Hilfe einer mobilen Tierwaage ermittelt (Abb. 3.1.).

3.2.4. Probenentnahmen und –untersuchungen ante mortem

3.2.4.1. Blutuntersuchungen

In dem Zeitraum zwischen Versuchsbeginn und Behandlung der Ponys wurden in wöchentlichem Abstand an insgesamt sieben Terminen von allen Pferden Blutproben entnommen. Unmittelbar im Anschluss an die siebte Blutentnahme erfolgte die Behandlung der Tiere. Von den behandelten Ponys der Gruppen F und M wurden dann an jedem der vier folgenden Tage sowie am 6., am 8., am 10. und am 14. Tag nach der Behandlung Blutproben entnommen (Tab. 3.1.). Bei den Ponys der Gruppe F erfolgte am dritten Tag der Wurmmitteapplikation eine zusätzliche Blutprobenentnahme. Die Blutentnahme bei den Kontrolltieren (Gruppen C-0 und C-I) erfolgte bis zu deren Tötung und Sektion weiterhin wöchentlich (Tab. 3.1.).

Die Blutprobenentnahme erfolgte aus der Vena jugularis externa, wobei jedem Pony 1,3 ml Heparinblut, 1,3 ml EDTA-Blut und 10 ml Vollblut entnommen wurden. Plasma wurde durch Zentrifugation (2 Min. bei 10.000 Umdrehungen/Min.) gewonnen. Zur Serumgewinnung wurde das Vollblut ca. 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann zentrifugiert (10 Min. bei 3000 Umdrehungen/Min.). Es wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert und nach Bedarf zu einem späteren Zeitpunkt aufgetaut. Die Verarbeitung der Blutproben erfolgte mit Ausnahme der elektrophoretischen Untersuchungen noch am Tag ihrer Gewinnung. Alle Parameter wurden unter Verwendung von etablierten, beim Pferd routinemäßig eingesetzten Verfahren bestimmt.

Die Bestimmung der **Erythrozytenzahl** ($10^{12}/\text{l}$), des **Hämatokrit** (l/l), der **Leukozytenzahl** ($10^9/\text{l}$) und deren Differenzierung in **neutrophile**, **eosinophile** und **basophile Granulozyten**, **Lymphozyten** und **Monozyten** (%) erfolgte durch Messung der Peroxidaseaktivität und durch Doppelwinkel-Laserstreulicht-Messungen am ADVIA 120 von Bayer unter Verwendung von EDTA-Blut.

Der **Hämoglobingehalt** (mmol/l) wurde nach Bildung von Cyan-Methämoglobin photometrisch bei 546 nm unter Verwendung von EDTA-Blut gemessen (Gerät: ADVIA 120, Bayer AG).

Die **Gesamteiweißkonzentration** (g/l) wurde in Heparin-Plasma photometrisch bei 550 nm mit der Biuret-Methode bestimmt (Roche Diagnostics, Art. 07 3678 3, Gerät: COBASMIRA, Roche Diagnostics).

Die **Albuminkonzentration** (g/l) wurde in Heparin-Plasma photometrisch bei 578 nm mit der Bromcresolgrün-Methode gemessen (Lehman, LT-AB 0103, Gerät: COBASMIRA, Roche Diagnostics).

Die quantitative Bestimmung der **Globulinkonzentration** (g/l) erfolgte rechnerisch durch Bildung der Differenz aus der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration.

Die **Fructosaminkonzentration** ($\mu\text{mol/l}$) wurde in Heparin-Plasma photometrisch bei 550 nm nach der Reaktion mit Nitrotetrazolium-Blau bestimmt (Roche Diagnostics, Art. 07 5705 5, Gerät: COBASMIRA, Roche Diagnostics).

Die **Alkalische Phosphatase-Aktivität** (U/l) wurde in Heparinplasma photometrisch bei 405 nm nach Umsetzung des Substrates 4-Nitrophenylphosphat gemessen (Roche Diagnostics, Art. 07 6316 0, Gerät: COBASMIRA, Roche Diagnostics).

Die Bestimmung der **Natrium-, Chlorid- und Kaliumkonzentration** (mmol/l) erfolgte in Heparin-Plasma durch Messung von Spannungsänderungen mit Hilfe des COBASMIRA von Roche Diagnostics unter Verwendung von Roche-Standardlösungen (Art. 07 2568 4 und Art. 07 2569 2) und Roche-Referenzelektrolytlösung (Art. 07 2570 6) zu Kalibrierungszwecken.

Die **Calciumkonzentration** (mmol/l) wurde mit Hilfe des AVL 9180 Elektrolyt-Analysators unter Verwendung von Heparin-Blut bestimmt.

Die **Magnesiumkonzentration** (mmol/l) wurde erst ab dem zweiten Blutentnahmeterrin in Heparin-Plasma durch einen photometrischen Farbtest mit Xylidylblau bei 520 nm gemessen (Rolf Greiner Biochemica, H 10010, Gerät: Eppendorf PCP 6121 Spektralphotometer).

Tab. 3.1.: Schematische Darstellung der Blutentnahme- (B), Wägungs- (W) und Sektionstermine (†) in Tagen nach Behandlung (x) bei den Ponys der Gruppen F, M, C-I und C-0

Gruppe	Untergruppe a 2 Ponys	Behandlung	Tage nach Behandlung													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
F	F-2		x	x	x	x	x									
		BW			B			B	B							
	F-4		x	x	x	x	x									
		BW			B			B	B	B	B					
	F-6		x	x	x	x	x									
		BW			B			B	B	B	B	W	B			
M	F-14		x	x	x	x	x									
		BW			B			B	B	B	B					
	M-2		x													
		BW						B	B							
	M-4		x													
		BW						B	B	B	B					
C-I	M-6		x													
		BW						B	B	B	B	W	B			
	M-14		x													
C-0		BW						B	B	B	B					
C-0																
		BW						B								

Zur Bestimmung der **Globulinfraktionen** (%) im Serum erfolgte eine elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine im 1 %igen Agarosegel in gepuffertem Medium (B-2 Barbitalpuffer, pH 8,6) bei 100 Volt für 40 Minuten unter Verwendung des PARAGON Protein (SPE-II) Elektrophoresesystems von BECKMANN (Katalog-Nr. 441760). Die Auswertung der einzelnen Fraktionen erfolgte quantitativ mit einem Densitometer bei 600 nm. Die Trennung der Globulinfraktionen, die bei der densitometrischen Auswertung des Elektrophoresegels vorgenommen wird, erfolgte entsprechend der bei Roscher (2000) beschriebenen Kriterien. Die Globulinfraktionen wurden vor der Behandlung bei allen Gruppen nur am zweiten Entnahmeterrn sowie unmittelbar vor Medikation bestimmt. Nach der Behandlung erfolgte ihre Bestimmung zu den angegebenen Zeitpunkten mit Ausnahme des 3. und 8. Tages nach Behandlungsende.

3.2.4.2. Kotuntersuchungen

Zu den angegebenen Blutentnahmeterrn erfolgte ebenfalls eine Kotuntersuchung, wobei je 4 g aus der Kotprobe jedes einzelnen Tieres in einem modifizierten McMaster-Verfahren unter Verwendung einer gesättigten Kochsalzlösung ($d = 1,19$) und der Zählkammer von MSD-Agvet, München, (Messgenauigkeit: > 50 Eier pro Gramm Kot = EpG) quantitativ auf Magen-Darm-Strongylideneier untersucht wurden (Bauer, 1990).

3.2.5. Probenentnahmen und -untersuchungen post mortem

3.2.5.1. Helminthologische Sektion

Die Ermittlung der Wurmbürden im Lumen des Dickdarmes (Caecum, ventrales und dorsales Colon) erfolgte nach den WAAVP-Empfehlungen (Duncan et al., 1988). Die getrennt aufgefangenen Inhalte der jeweiligen Darmabschnitte wurden dabei zur Zählung von kleinen Strongyliden durch ein $150\ \mu\text{m}$ Sieb gewaschen. Jeweils 10 % der so gewonnen Kotsuspension wurden mit 4 %igem Formalin versetzt. Diese Proben wurden dann schrittweise in eine Petrischale überführt und die darin enthaltenen kleinen Strongyliden unter Zuhilfenahme eines Auflichtmikroskopes herausgesammelt und gezählt.

Die Dickdarmschleimhaut wurde mittels zweier Verfahren auf das Vorhandensein von entwicklungsgehemmten, dritten Cyathostomenlarven (EL3) und sich entwickelnden dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) untersucht:

1. Digestionsmethode (Herlich, 1956)

Nach separater Wägung von Caecum, ventralem und dorsalem Colon wurden diese Kompartimente jeweils in 2 Längshälften geteilt, deren Gewicht ermittelt wurde. Eine Hälfte jedes Kompartimentes wurde in einer Pepsin-Salzsäure-Lösung verdaut. Dazu wurden 100-200 ml der abgeschabten und zerkleinerten Mukosa mit 800-900 ml Pepsinlösung (10g Pepsin (2000 U/g) + 8,5 g NaCl auf 1000 ml Wasser) und 25-30 ml einer 37 %igen Salzsäure versetzt und für 3-4 Stunden bei 37-40 °C inkubiert. Die verdauten Proben wurden nachfolgend durch ein 25 µm Sieb gewaschen und dann mit 4 %igem Formalin fixiert. Die in ihnen enthaltenen Cyathostomenlarven wurden in frühe dritte Larven (EL3) und sich entwickelnde späte dritte und vierte Larven (LL3 + L4 = DL) differenziert und gezählt.

2. Transilluminationsmethode (Klei et al., 1993)

Von der anderen Hälfte eines Kompartimentes wurden mehrere 8x8 cm große Gewebestücke entnommen (Caecum: 4, ventrales Colon: 5, dorsales Colon: 3). Sie wurden straff über ein mit einem runden Ausschnitt (d = 6,7 cm) versehenes Brettchen (12 x 12 cm) gespannt und von der Serosaseite unter Verwendung einer starken Lichtquelle zur makroskopischen Zählung sich entwickelnder Larven (DL) durchleuchtet.

Die artliche Bestimmung von maximal 100 der aus den Inhaltsproben gewonnenen kleinen Strongyliden pro Pferd erfolgte nach Auswaschen des Formalins und Einlegen der Würmer in Lactophenol unter dem Mikroskop nach dem Schlüssel von Lichtenfels (1975).

3.2.5.2. Histologie

3.2.5.2.1. Histopathologische Untersuchungen

Für die histopathologischen Untersuchungen wurden von jedem Pferd von Caecumspitze, Caecummitte und Caecumkopf je drei Gewebeproben unterschiedlicher Lokalisation gewonnen und in 4 %iger Formaldehyd-Lösung fixiert. Hieraus wurden mehrere 2-3 µm dicke Paraffinschnitte in Serie angefertigt, von denen jeweils ein Schnitt im Standardverfahren mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden. Dazu wurden die Schnitte zunächst in Xylol entparaffiniert und in der absteigenden Alkoholreihe rehydriert, dann 10

Minuten mit Hämalaun gefärbt und nach Spülen mit Aqua dest. 15 Minuten in Leitungswasser gebläut. Nach erneutem Spülen in Aqua dest. wurden sie dann 1 Minute mit 1 %igem Eosin gefärbt und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Nach Verbringen in Xylol wurden die Schnitte in Eukitt eingedeckelt.

Zur metachromatischen Färbung von Mastzellen wurde jeweils ein weiterer Serienschnitt nach dem Entparaffinieren und Rehydrieren mit einer 0,1 %igen Lösung von Toluidinblau O 1 Stunde gefärbt und nachfolgend mit Aqua dest. abgespült. Da durch die Alkoholreihe bei dieser Färbung der metachromatische Effekt zerstört werden kann, wurden die Schnitte nur in Xylol verbracht und dann mit Eukitt eingedeckelt.

Diese Präparate wurden tiervergleichend auf das Vorhandensein von Wurmlarven untersucht, die anhand ihrer Größe und Struktur in dritte und vierte Larven differenziert wurden. Die vierten Larven wurden durch Beurteilung der an ihnen gut erkennbaren Strukturen (eosinophile Kapsel, Cuticula, Hypodermis, Darm und Muskulatur) in das nachstehende Punkteschema eingeordnet (Tab. 3.2.). Zweck des für diesen Versuch erstellten Scoring-Systems ist die Bewertung des auf morphologischen Kriterien beruhenden Erhaltungszustandes der Larven. Dabei wurde angenommen, dass die Mehrheit der bei den Ponys der Kontrollgruppe C-I gefundenen Larven morphologisch intakt ist. Das Ausmaß der Abweichungen von der bei diesen Larven beobachteten und als „normal“ zu bezeichnenden Struktur wurde mit Punkten belegt.

Tab. 3.2.: Punkteschema zur morphologischen Beurteilung von Cyathostominaelarven in der Dickdarmschleimhaut

Kriterium	Punkte			
	0	1	2	3
Eosinophile Kapsel	regelmäßig u. durchgehend	unregelmäßig und / oder dünn	fehlend	Zellen anhaftend
Larvencuticula und Hypodermis	normal strukturiert	abnorm strukturiert, aufgetrieben und / oder blass	ausgefranst und / oder vakuolisiert	/
Muskulatur	normal strukturiert	abnorm strukturiert	in Auflösung begriffen	/
Darm	normal strukturiert	abnorm strukturiert bzw. abnorme Strukturen	in Auflösung begriffen	/

enthaltend

Larven mit einer Gesamtpunktzahl von 0-3 wurden als intakt, solche mit einer Punktzahl von 4-6 als fraglich und Larven mit einer Punktzahl von 7-9 als defekt bewertet.

Die um die Larven lokal auftretende Gewebereaktion wurde qualitativ und semiquantitativ beurteilt. Das Ausmaß ihrer Abweichung von dem bei den nicht-behandelten Ponys der Kontrollgruppe C-I mit relativer Regelmäßigkeit beobachtetem Zellbild wurde mit Punkten belegt (Tab. 3.3.).

Tab. 3.3.: Beurteilung von Art und Ausmaß der um die Larven auftretenden lokalen Gewebereaktion

Punkte	Beschreibung
0	Granulom aus überwiegend Makrophagen
1	Beginnende Zellinfiltration mit Lymphozyten und / oder Granulozyten
2	Fortgeschrittene Zellinfiltration mit Lymphozyten und / oder Granulozyten
3	Hochgradige Zellinfiltration mit Lymphozyten und /oder Granulozyten mit transkapsulärer Zellinvasion

Neben lokalen Veränderungen in unmittelbarer Larvenumgebung wurden auch generalisierte Veränderungen der Dickdarmschleimhaut erfasst. Die Dichte der eosinophilen Granulozyten und der Mastzellen in der Lamina propria mucosae und der Tela submucosa der Dickdarmschleimhaut wurde dabei in jedem Schnitt semiquantitativ (+ bis +++) bei 400facher Vergrößerung beurteilt. Das Gesichtsfeld wurde jeweils so platziert, dass eine Seite die Lamina muscularis mucosae berührte und das übrige Gesichtsfeld die Lamina propria bzw. die Tela submucosa erfasste, ohne dabei lokale Veränderungen in unmittelbarer Larvennähe einzubeziehen. Weitere generalisierte Veränderungen der Dickdarmschleimhaut wurden beschreibend erfasst.

3.2.5.2.2. Immunhistologische Untersuchungen

Der immunhistologische Nachweis von B- und T-Zellpopulationen wurde an 2-3 µm dicken Schnitten vom Formaldehyd-fixierten Caecum (Caecumkopf, -mitte, -spitze), aufgezogen auf beschichtete Objektträger (Superfrost plus, Menzel-Gläser, Rabenau-Londorf, BRD), unter Verwendung der Avidin-Biotin-Methode (ABC-Methode) durchgeführt (Arbeitsanweisung

nach Herden, 1997). Dieses Verfahren macht sich die hohe Affinität von Avidin zu Biotin zunutze. Nach Zugabe eines primären Antikörpers wird das Gewebe mit einem zweiten biotinylierten Anti-Antikörper inkubiert. Biotin bindet mit einer hohen Affinität Avidin, das mit Merretichperoxidase gekoppelt ist. Dieses Enzym führt nach Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes in Anwesenheit von H_2O_2 zur Oxidation des Substrates, in diesem Fall das in einem letzten Schritt hinzuzugebende Chromagen Diaminobenzidin (DAB), das nach Oxidation eine braune Farbe hat (Boenisch, 1989).

Dabei wurden zum Nachweis von B-Lymphozyten monoklonale Maus-Antikörper gegen das Oberflächen-Antigen CD79 (anti- γcy) verwendet (DAKO Diagnostika GmbH, Glostrup, Dänemark, Verdünnung 1:50). Zum Nachweis der T-Lymphozyten kamen polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen das Oberflächen-Antigen CD3 zum Einsatz (DAKO Diagnostika GmbH, Glostrup, Dänemark, Verdünnung 1:1000). Als Sekundär-Antikörper dienten beim B-Zell-Nachweis biotinylierte Pferd-anti-Maus-IgG- (Vector Laboratories Inc, Burlingame, CA, USA, Verdünnung 1:50) und beim T-Zell-Nachweis biotinylierte Ziege-anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Vector Laboratories Inc, Burlingame, CA, USA, Verdünnung 1:1000).

Das Auftreten immunmarkierter Lymphozyten in den lokalen Entzündungsherden um die Larven wurde ebenso wie ihr Auftreten in der Lamina propria mucosae und der Tela submucosa der Dickdarmschleimhaut deskriptiv erfasst.

3.2.5.2.3. TUNEL-Verfahren

Das TUNEL-Verfahren (terminale desoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling) erleichtert die histologische Identifizierung eines Zelluntergangs, insbesondere wenn noch keine morphologischen Schäden an den Zellen zu erkennen sind. Die im Rahmen des programmierten Zelltodes entstehenden freien Hydroxyl-Enden der DNA werden in einer enzymkatalysierten Reaktion mit Fluorescein-Nukleotiden markiert. Das Enzym, welches diese Reaktion katalysiert, ist die terminale Desoxynukleotidyl Transferase (TdT). DNA-Fragmente, die mit einem solchen Nukleotid markiert sind, binden an einen mit Alkalischer Phosphatase konjugierten anti-Fluorescein-Antikörper (Converter-AP). Dieses Enzym setzt dann ein chromogenes Substrat in einen stabilen, lichtmikroskopisch erkennbaren Farbkomplex um (TUNEL, Boehringer Mannheim GmbH, 1998).

Der Apoptose-Nachweis wurde mit dem In Situ Cell Death Detection Kit, AP (TUNEL, Boehringer Mannheim GmbH, Kat.-Nr. 1 684 809) nach Anweisung des Herstellers an 2-3 µm dicken Schnitten vom Formaldehyd-fixierten Caecum, aufgezogen auf beschichtet Objektträger (Superfrost plus, Menzel-Gläser, Rabenau-Londorf, BRD), durchgeführt. In jedem Durchgang wurde eine Positiv- und eine Negativkontrolle mitgeführt. Als Positivkontrolle diente dabei Thymusgewebe vom Hund mit lichtmikroskopisch erkennbaren apoptotischen Zellen. Als Negativkontrollen wurden Schnitte verwendet, die ausschließlich mit der Nukleotidmischung ohne die Enzymlösung inkubiert wurden.

Das Auftreten TUNEL-positiver Zellen in den lokalen Entzündungsherden um die Larven wurde ebenso wie ihr Auftreten in der Lamina propria mucosae und der Tela submucosa der Dickdarmschleimhaut deskriptiv erfasst.

3.2.6. Statistische Auswertung

Die Datenhaltung und –auswertung sowie die Erstellung der grafischen Abbildungen erfolgten auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogrammpaketes BMDP/Dynamic, Release 7.0, (DIXON, 1993) durchgeführt.

Zur Beschreibung der im Rahmen der Blutuntersuchungen ermittelten Daten wurden pro Termin und Gruppe arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Stichprobenumfänge berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale, wie dem Prozentsatz eosinophiler Granulozyten und der Alkalischen Phosphatase-Aktivität, wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt, um annäherungsweise eine Normalverteilung zu erhalten. Die Datenbeschreibung wurde dann mit Hilfe von geometrischen Mittelwerten und Streufaktoren vorgenommen.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses auf Signifikanz wurde bei den angenähert normalverteilten Blut-Merkmalen eine zweifaktorielle Varianzanalyse (mit Messwiederholung im Faktor “Zeit“) mit dem Programm BMDP2V durchgeführt. Bei

signifikantem Resultat wurden die Gruppen anschließend paarweise mit demselben Verfahren unter Verwendung vergleichsbezogener Signifikanzniveaus verglichen. Die statistische Auswertung der Mittelwerte nach der Behandlung erfolgte dem abnehmenden Strichprobenumfang der Gruppen F und M entsprechend nach Terminen getrennt.

Zur statistischen Prüfung des Zeiteinflusses (Sektionstermine) auf die im Rahmen der histologischen Untersuchung semiquantitativ beurteilten Merkmale wurde eine Trendanalyse mit Hilfe einer linearen Regression mit dem Programm BMDP6D unter Angabe der Regressionsgraden ($y = mx + b$) durchgeführt. Beim Gruppenvergleich kamen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bzw. eine einfaktorielle Kovarianzanalyse unter Verwendung des Programms BMDP1V zum Einsatz.

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Untersuchung

Die nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 waren vom Zeitpunkt ihrer Aufstallung bis zu Versuchsende in einem guten Ernährungs- und Entwicklungszustand. Ihr Verhalten war stets aufmerksam und die Futteraufnahme ihrem Alter und ihrer Größe entsprechend gut. Der Kot war immer geformt. Offensichtliche Krankheitssymptome konnten zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden.

Die infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M waren zum Zeitpunkt ihrer Aufstallung im Dezember in einem mäßigen bis schlechten Ernährungszustand. Die Tiere waren ihrem Alter und ihrer Rasse entsprechend entwickelt. Ihr Appetit konnte zu jedem Zeitpunkt unter Berücksichtigung von Größe und Alter als gut bewertet werden. Sie waren stets aufmerksam und neugierig und ihre Körperhaltung war unauffällig. Kurz nach ihrer Aufstallung zeigten einige Ponys Husten, eitrige Bindehautentzündungen und wechselnde Kotkonsistenz, wobei die Symptome in unterschiedlicher Ausprägung bis Versuchsende bestehen blieben.

Für die 20 infizierten Ponys wurde in dem 6-wöchigen Zeitraum zwischen der ersten Wägung und der Behandlung ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 1,1 % ermittelt, wobei die individuellen Gewichtsveränderungen stark variierten. So konnten Gewichtsverluste bis zu 20,5 % als auch Gewichtszunahmen bis 7,8 % beobachtet werden. Die nicht-infizierten Kontrolltiere der Gruppe C-0 konnten in dem gleichen Zeitraum durchschnittlich 8,3 % an Gewicht zulegen, wobei das Minimum bei 5,1 % und das Maximum bei 10,7 % lag.

In dem maximal 2-wöchigen Zeitraum zwischen Behandlung und Versuchsende konnten bei keinem Tier Durchfall oder eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens beobachtet werden. Die Ponys der Untergruppen F-6 und F-14 konnten in diesem Zeitraum trotz eines vorherigen Gewichtsverlustes 2 bzw. 4 % ihres am ersten Behandlungstag ermittelten Gewichtes zulegen. Für die Ponys der Untergruppe M-14 konnte in diesen 2 Wochen eine Gewichtszunahme von gut 5 % ermittelt werden. Unter Berücksichtigung der Zeitspanne hat sie sich damit im Vergleich zum Zeitraum vor Behandlung gesteigert.

4.2. Hämatologische und biochemische Parameter

Sofern keine anderen Angaben gemacht werden basieren die für die hämatologischen und biochemischen Parameter angegebenen Referenzbereiche auf den Angaben der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik Gießen, Professur für Innere Krankheiten der Pferde (Tab. A.1.).

Die **Zahl der Leukozyten** lag vor der Behandlung sowohl bei den nicht-infizierten als auch bei den infizierten Ponys mit Mittelwerten zwischen 11 und 16 x 10⁹/l über dem Referenzbereich von 5-10 x 10⁹/l. Dabei waren die Mittelwerte bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 konstant unter den Werten der infizierten Ponys (Abb. 4.1.), wobei der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant war. In dem Zeitraum vor Behandlung trat kein statistisch signifikanter Zeit- oder Verlaufsunterschied auf (Tab. A.3.).

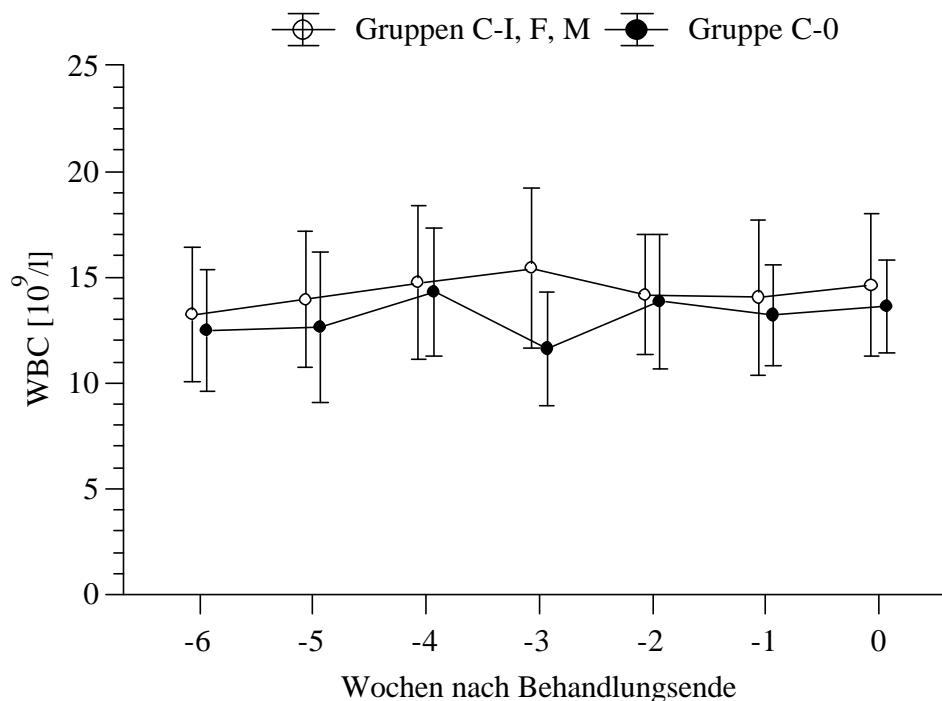


Abb. 4.1.: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Nach der Behandlung schwankte die mittlere Leukozytenzahl der Ponys aus den Gruppen C-0, C-I und F weiterhin zwischen 11 und 16 x 10⁹/l. Höhere Mittelwerte bis 18 x 10⁹/l wurden von den Ponys der Gruppe M erreicht, wobei über den gesamten Zeitraum nach Behandlung keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt wurden (Abb. 4.2. und Tab. A.3.). Zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlung war der Verlauf der mittleren Leukozytenzahl zwischen den einzelnen Gruppen signifikant unterschiedlich, was durch einen signifikanten Abfall des Durchschnittswertes der Leukozyten bei den Ponys aus der Gruppe

M von 18 auf $13 \times 10^9/l$ und den Ponys der Gruppe F von knapp 16 auf $11 \times 10^9/l$ bedingt wurde (Abb. 4.2. und Tab. A.3.).

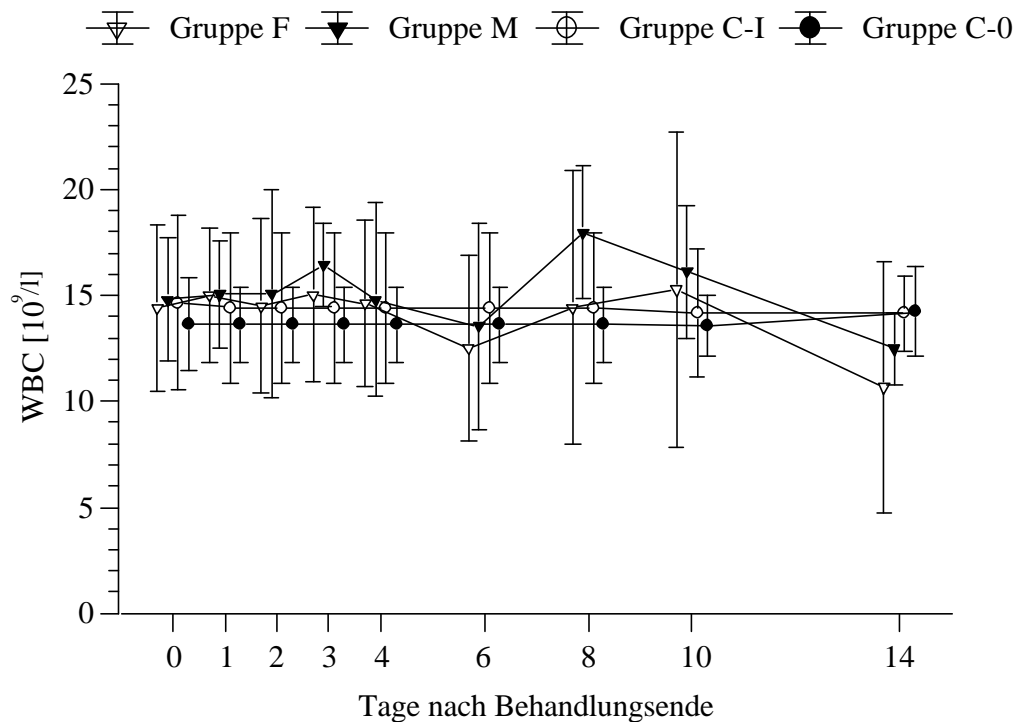


Abb. 4.2.: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der **Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten** lag vor der Behandlung unter Berücksichtigung des Alters der Ponys bei beiden Gruppen mit Mittelwerten zwischen 25 und 40 % in einem physiologischen Bereich (Jain, 1993). Es konnte vor der Behandlung kein statistisch signifikanter Gruppen-, Zeit- oder Verlaufsunterschied ermittelt werden (Abb. 4.3. und Tab. A.3.).

Bis zum 6. Tag nach Behandlung lag der Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten bei den Ponys der Gruppen C-0, C-I und F zwischen 25 und 35 % (Abb. 4.4.). Höhere Werte zwischen 40 und 45 % wurden in dieser Zeitspanne bei den Ponys der Gruppe M beobachtet, wobei der Gruppenunterschied signifikant war (Tab. A.3.), aber bereits unmittelbar vor Behandlungsbeginn bestand. Signifikante Zeit- oder Verlaufsunterschiede wurden für den gesamten Zeitraum nach Behandlung nicht ermittelt (Tab. A.3.).

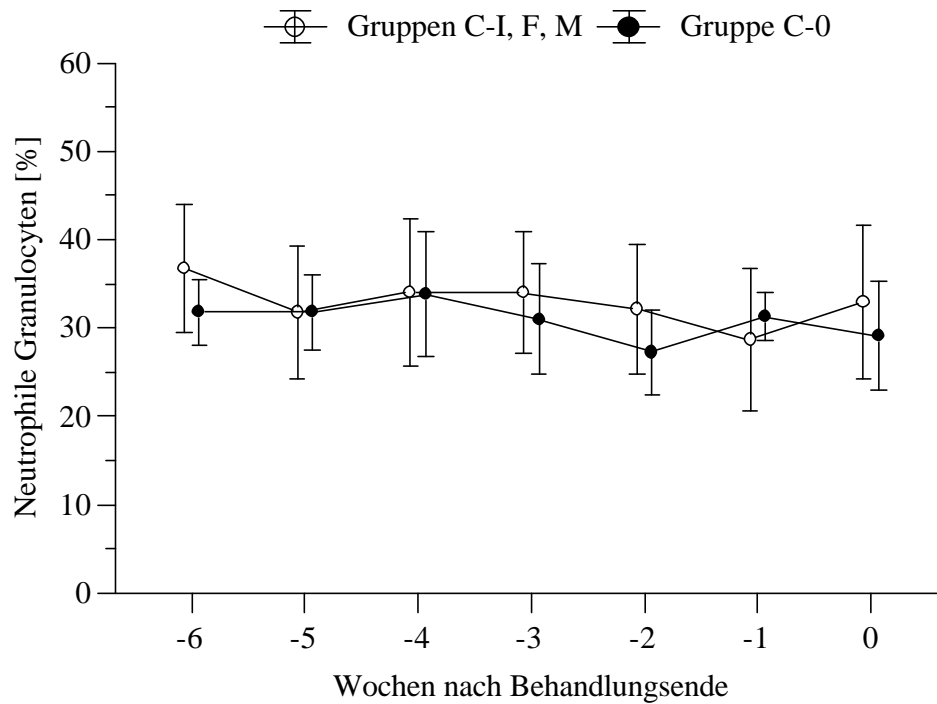


Abb. 4.3.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an neutrophilen Granulozyten im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

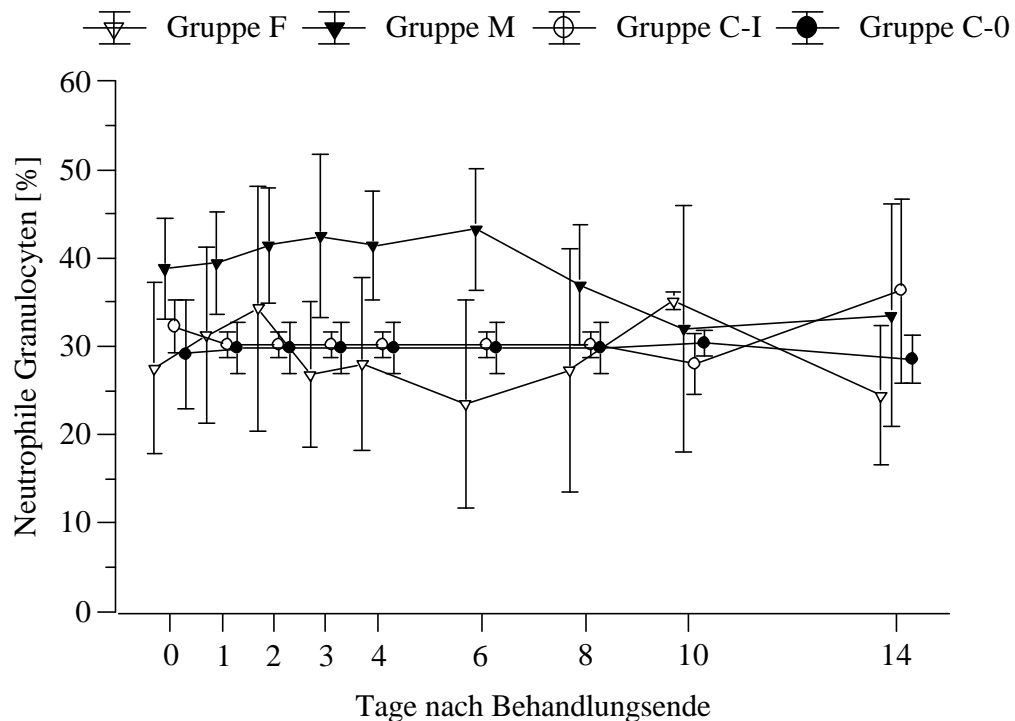


Abb. 4.4.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an neutrophilen Granulozyten im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der **Prozentsatz der Lymphozyten** lag vor der Behandlung bei allen Gruppen im Mittel zwischen 55 und gut 65 % (Abb. 4.5.). Das hieraus resultierende Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten von <1 ist unter Berücksichtigung des Alters der Tiere als physiologisch anzusehen (Jain, 1993). Die Mittelwerte der nicht-infizierten Ponys der Kontrollgruppe C-0 waren konstant größer als die der infizierten Ponys, wobei der Gruppenunterschied statistisch knapp nicht signifikant war. Im Zeitraum vor Behandlung konnte kein statistisch signifikanter Zeit- oder Verlaufsunterschiede beobachtet werden (Tab. A.3.).

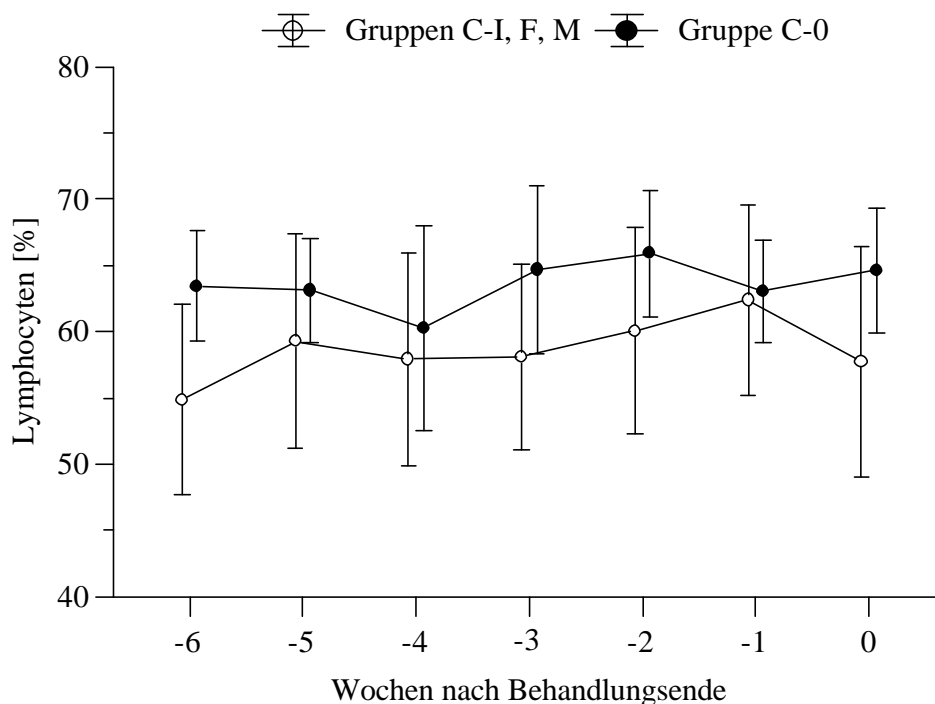


Abb. 4.5.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an Lymphozyten im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Nach der Behandlung lagen die Mittelwerte bei den Ponys der Gruppen C-0, C-I und F weiterhin zwischen 55 und 65 % (Abb. 4.6.). Niedrigere Mittelwerte um 50 % wurden bis zum 6. Tag nach Behandlung von den Ponys der Gruppe M erreicht, wobei der Unterschied zu den anderen Gruppen in diesem Zeitraum statistisch signifikant war. Allerdings bestand dieser Unterschied bereits unmittelbar vor Behandlungsbeginn. Signifikante Zeit- oder Verlaufsunterschiede konnten nach Behandlung nicht beobachtet werden (Tab. A.3.).

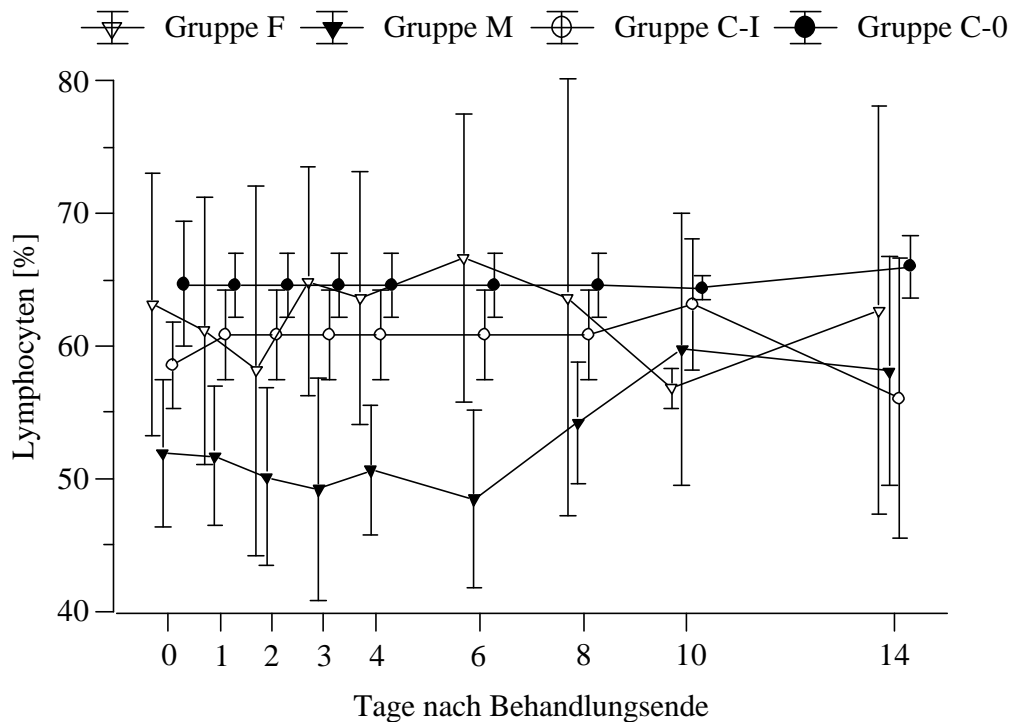


Abb. 4.6.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an Lymphocyten im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der **Prozentsatz der Monozyten** lag vor der Behandlung sowohl bei den nicht-infizierten Ponys als auch bei den infizierten Ponys mit Mittelwerten zwischen 0 und 5 % im Referenzbereich (Abb. 4.7.). Der globale Gruppenunterschied war durch höhere Mittelwerte bei den infizierten Tieren über den Zeitraum vor Behandlung statistisch signifikant. Darüber hinaus konnte in dem Zeitraum vor Behandlung ein signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied beobachtet werden (Tab. A.3.).

Nach der Behandlung lag der Prozentsatz der Monozyten mit Ausnahme des bei der Gruppe F 14 Tage nach Behandlung gemessenen Mittelwertes von 8 % im Referenzbereich (Abb. 4.8.). Der außergewöhnlich hohe Wert in der Untergruppe F-14 wurde durch das Pony Nr. 18 bedingt, das mit einem Monozytenanteil von 13 % den Referenzbereich deutlich überschritt. Hierdurch kam es zu einem knapp nicht signifikanten Verlaufsunterschied zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlung (Tab. A.3.). Ein statistisch signifikanter Zeitunterschied trat bis zum 2. Tag nach Behandlung im Monozytenanteil der Gruppen F und M auf. Er bedingte einen knapp nicht signifikanten Verlaufsunterschied zu den Gruppen C-0 und C-I (Tab. A.3.).

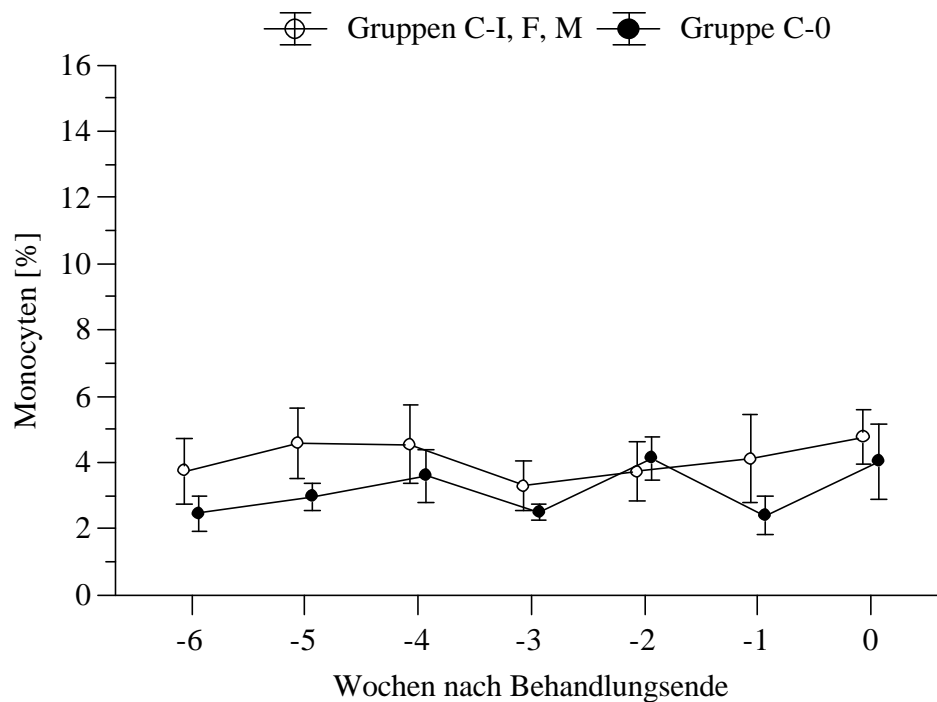


Abb. 4.7.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an Monozyten im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

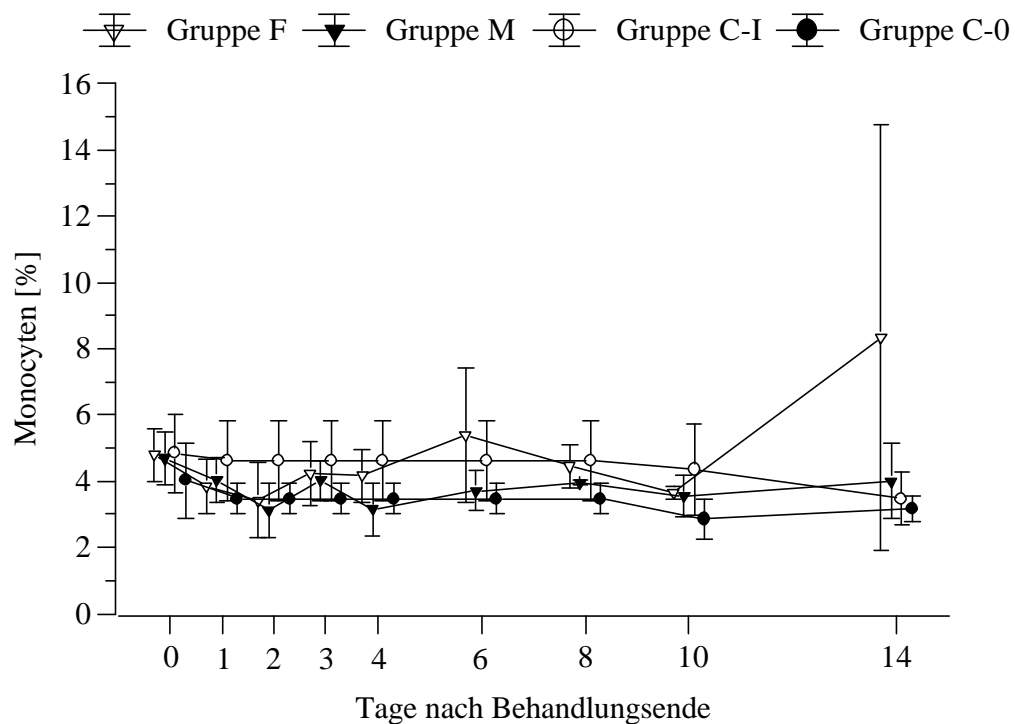


Abb. 4.8.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes an Monozyten im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der **Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten** lag vor der Behandlung sowohl bei den nicht-infizierten als auch bei den infizierten Ponys im Mittel innerhalb des Referenzbereiches von 0 bis 4 % (Abb. 4.9.). Dabei waren die Mittelwerte der Kontrollgruppe C-0 konstant unter den Werten der infizierten Gruppe, so dass ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden konnte (Tab. A.3.). In dem Zeitraum vor Behandlung trat darüber hinaus ein signifikanter Zeiteffekt auf. Verlaufsunterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden nicht nachgewiesen.

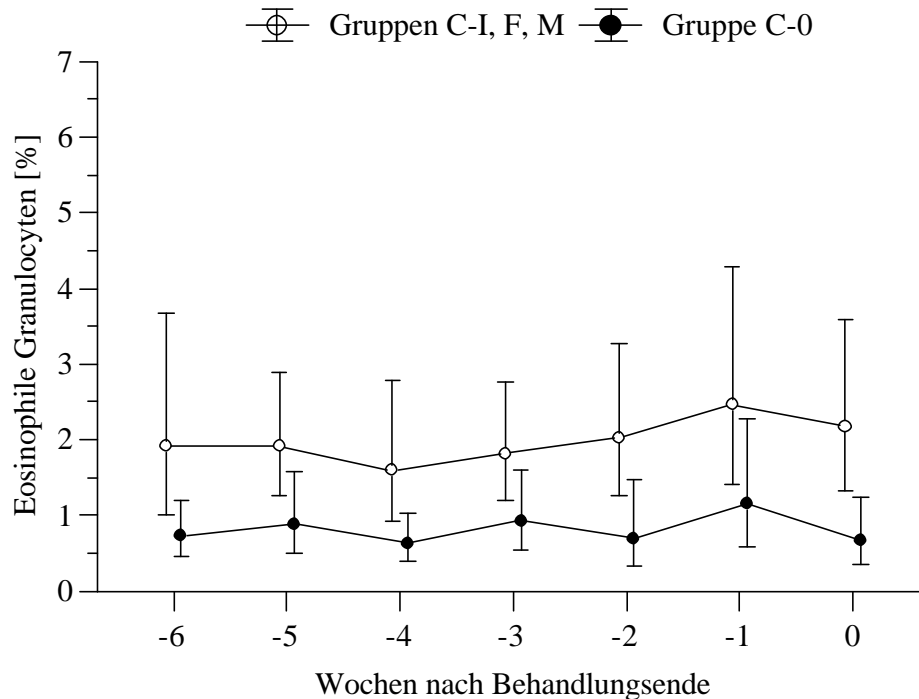


Abb. 4.9.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes eosinophiler Granulozyten im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Der mittlere Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten lag nach der Behandlung bei den Ponys der Kontrollgruppe C-0 weiterhin konstant unter den Mittelwerten der infizierten Ponys innerhalb des Referenzbereiches (Abb. 4.10.), was in einem statistisch signifikantem Gruppenunterschied zur Gruppe C-I und M bis zum 6. Tag nach Behandlung resultierte (Tab. A.3.). In den ersten 2 Tagen nach der Behandlung war der Verlauf des mittleren Prozentsatzes eosinophiler Granulozyten in den Gruppen F und M statistisch signifikant unterschiedlich (Tab. A.3.).

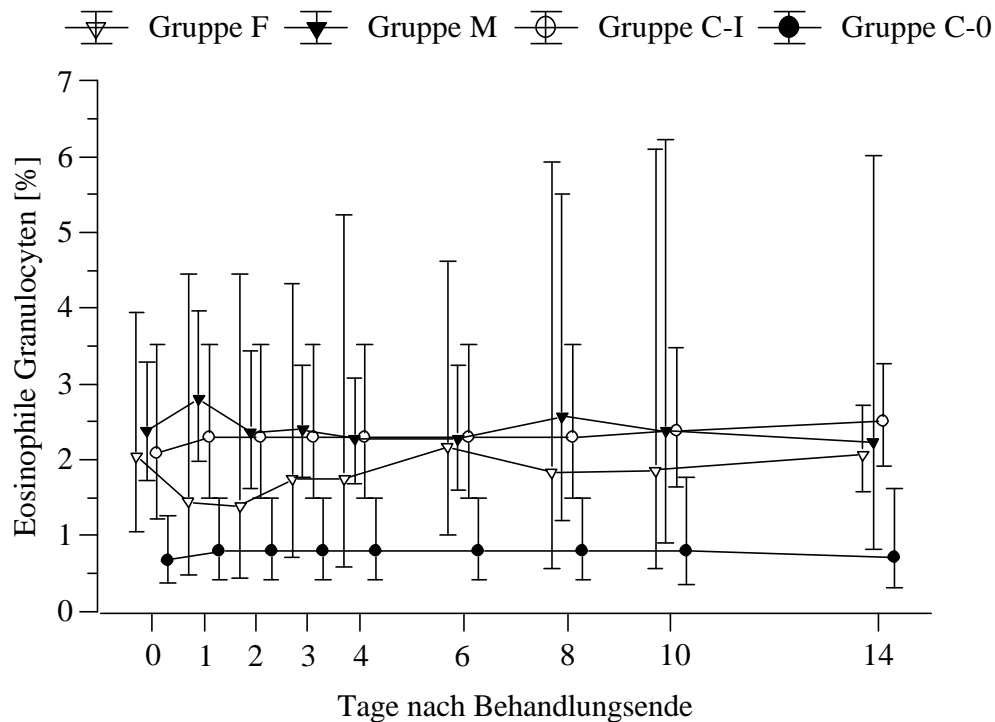


Abb. 4.10.: Verlauf des mittleren Prozentsatzes eosinophiler Granulozyten im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Zahl der Erythrozyten**, der **Hämatokrit** und der **Hämoglobingehalt des Blutes** fielen im Zeitraum vor der Behandlung mit einem statistisch signifikantem Zeiteffekt ab (Abb. 4.11. - Abb. 4.16. und Tab. A.3.), wobei der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit unmittelbar vor der Behandlung sowohl bei den nicht-infizierten als auch bei den infizierten Ponys im Mittel an der unteren Grenze des Referenzbereiches von 6,8-10,6 mmol/l bzw. von 30-40 l/l lagen (Abb. 4.13. und Abb. 4.15.). Die mittlere Erythrozytenzahl war mit Ausnahme eines geringgradig erhöhten Wertes bei der ersten Probenentnahme innerhalb des Referenzbereiches von $6-10 \times 10^{12}/l$ (Abb. 4.13.). Der zwischen dem 8. und 14. Tag nach der Behandlung zu beobachtenden Anstieg des mittleren Hämatokrit bei den Gruppen F, M und C-0 erwies sich als knapp nicht signifikant (Abb. 4.14. und Abb. 4.16.). Statistisch signifikante Gruppen- oder Verlaufsunterschiede wurden nach der Behandlung zu keinem Zeitpunkt beobachtet (Tab. A.3.).

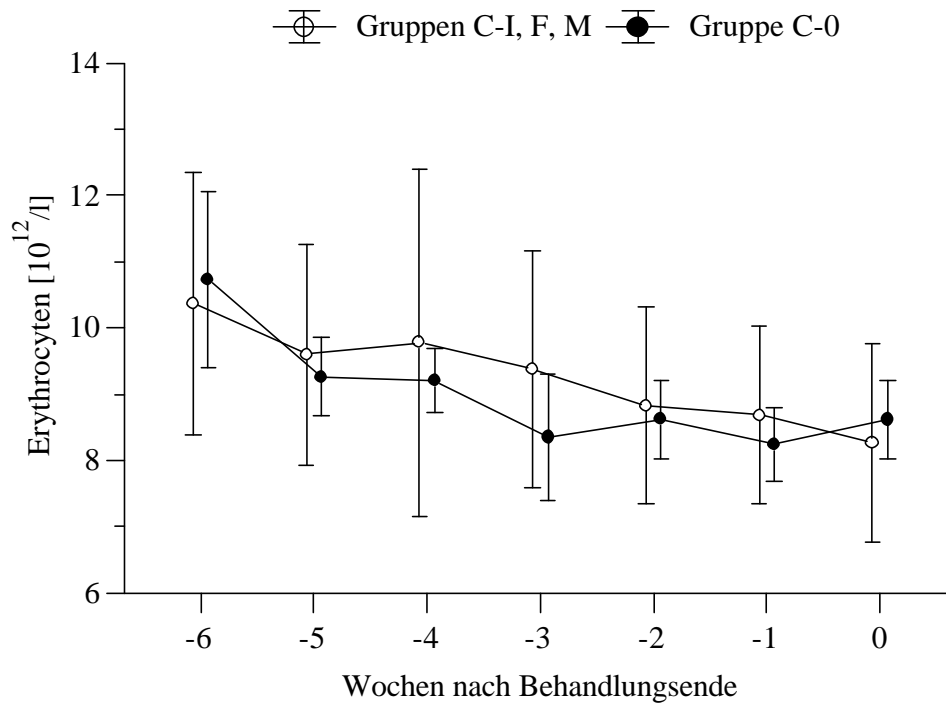


Abb. 4.11.: Verlauf der mittleren Erythrozytenzahl im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

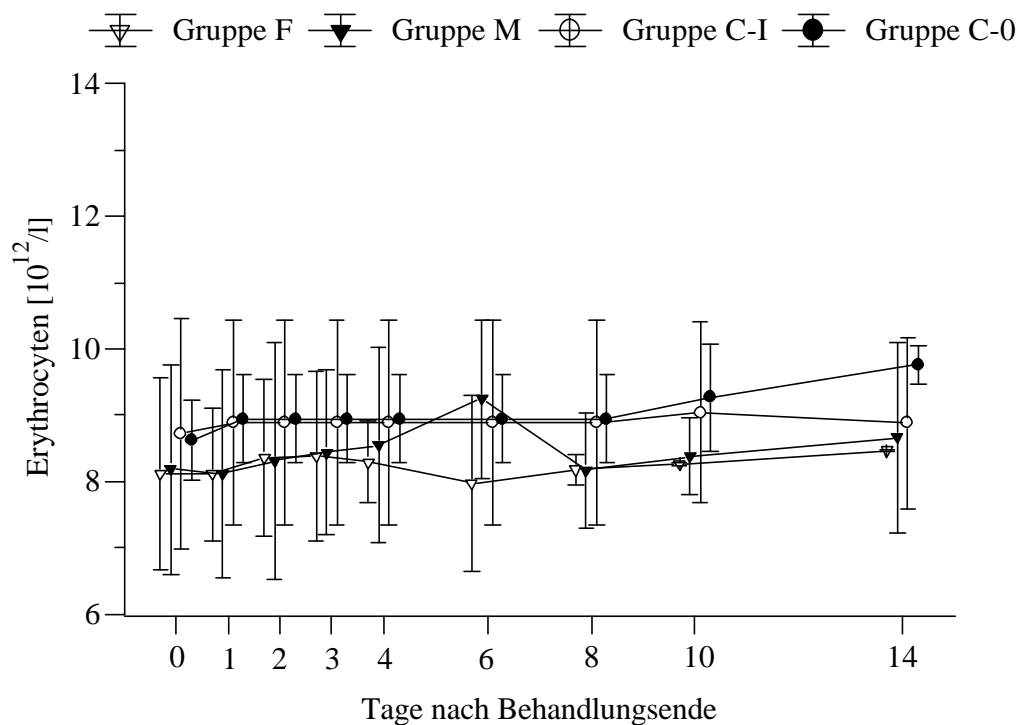


Abb. 4.12.: Verlauf der mittleren Erythrozytenzahl im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

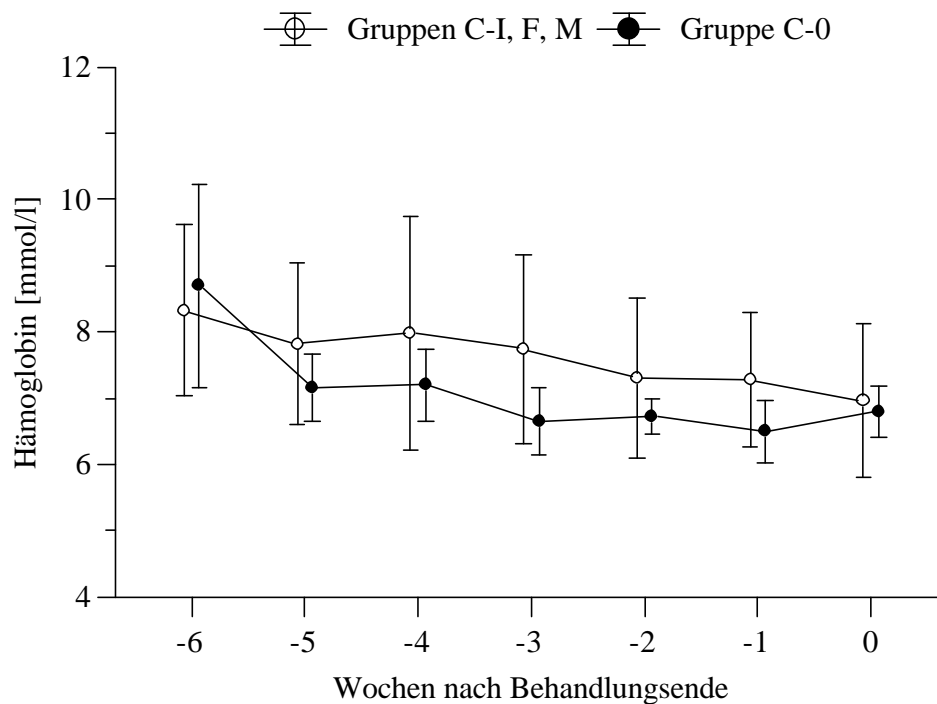


Abb. 4.13.: Verlauf der mittleren Hämoglobinkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

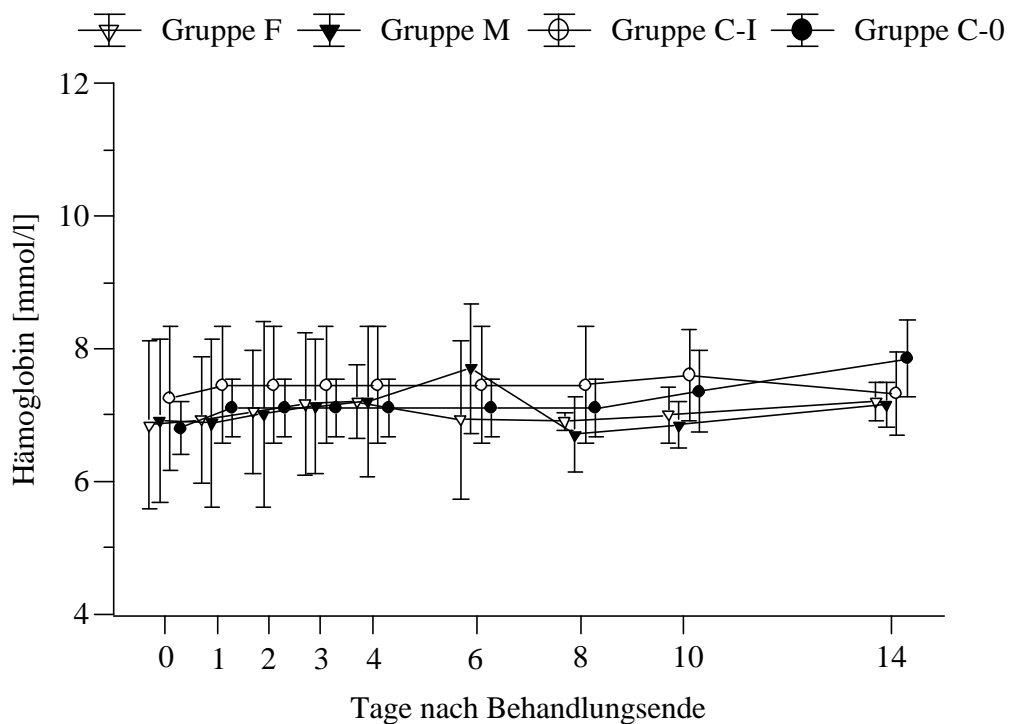


Abb. 4.14.: Verlauf der mittleren Hämoglobinkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

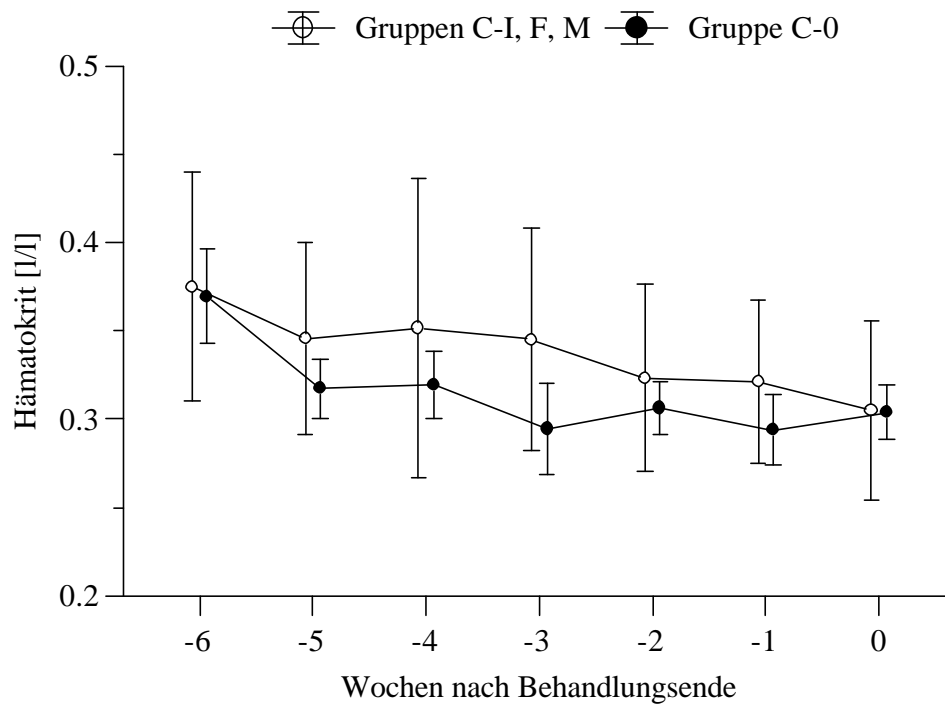


Abb. 4.15.: Verlauf des mittleren Hämatokrit im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

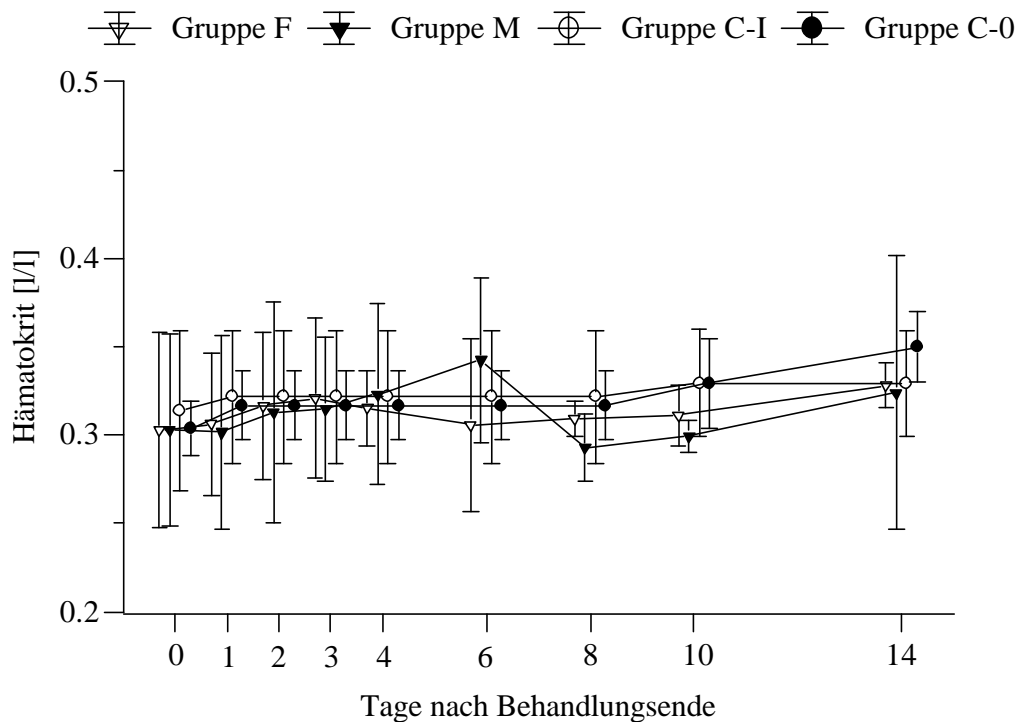


Abb. 4.16.: Verlauf des mittleren Hämatokrit im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der mittlere **Gesamteiweißgehalt** des Plasmas lag vor der Behandlung sowohl bei den Kontrollponys der Gruppe C-0 als auch bei der Gruppe der infizierten Tiere innerhalb des Referenzbereichs von 55 bis 75 g/l. Dabei war die mittlere Konzentration bei den nicht-infizierten Kontrollponys mit ca. 55 bis 60 g/l konstant unter derjenigen der infizierten Ponys, deren Plasma im Mittel eine Konzentration zwischen 60 und 65 g/l aufwies (Abb. 4.17.). Der Gruppenunterschied war hierbei knapp nicht signifikant. Darüber hinaus trat über den Zeitraum vor Behandlung ein statistisch signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied auf (Abb. 4.17. und Tab. A.3.), der durch einen Abfall der Gesamteiweißkonzentration bei den nicht-infizierten Ponys gegenüber den infizierten Ponys bedingt wurde.

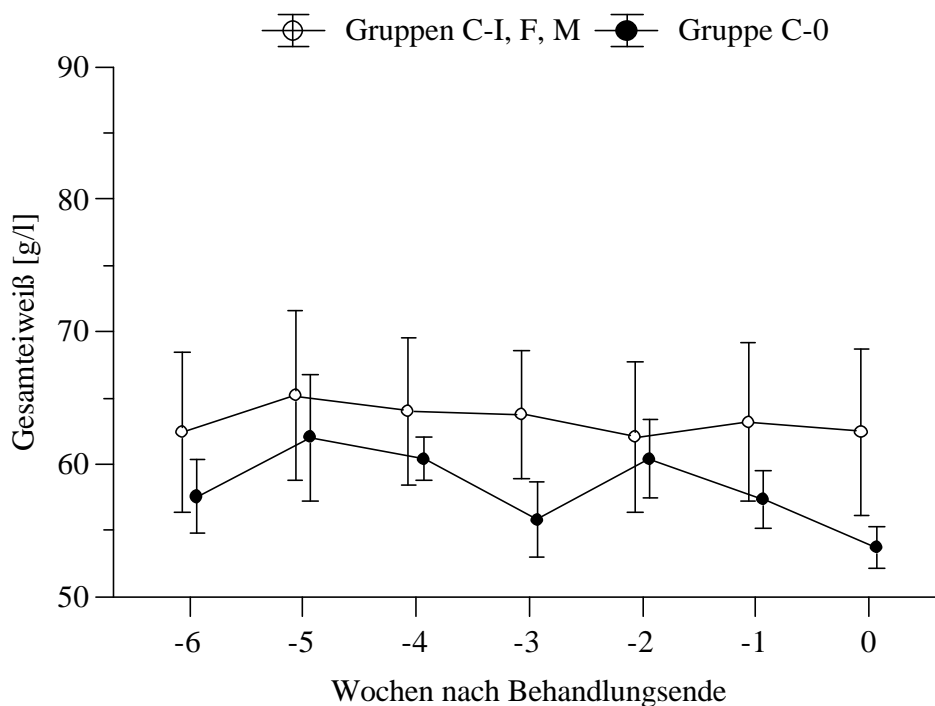


Abb. 4.17.: Verlauf der mittleren Gesamteiweißkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Der mittlere Gesamteiweißgehalt lag nach der Behandlung bei der Gruppe C-0 weiterhin konstant und signifikant unter demjenigen der anderen Gruppen (Abb. 4.18. und Tab. A.3.). Bis zum 2. Tag nach Behandlung stieg der Durchschnittswert in den Gruppen F und M mit signifikantem Zeiteffekt an (Tab. A.3.). Darüber hinaus nahm er zwischen dem 3. und 4. Tag nach der Behandlung in der Gruppe F gegenüber den anderen Gruppen signifikant zu (Abb. 4.18. und Tab. A.3.). Zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlung wurde ein globaler Zeitunterschied ermittelt, der durch einen Anstieg der Mittelwerte bedingt wurde (Tab. A.3.).

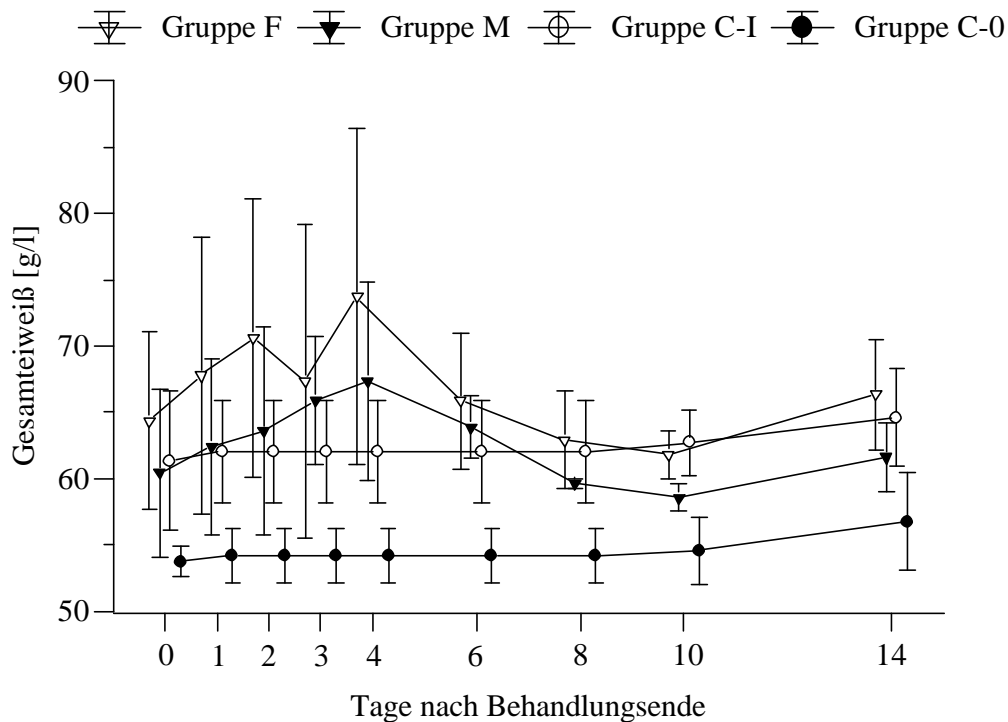


Abb. 4.18.: Verlauf der mittleren Gesamteiweißkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der mittlere **Albumingehalt** des Plasmas lag vor der Behandlung bei der Kontrollgruppe C-0 relativ konstant bei ca. 30 g/l bzw. bei ca. 50 % des Gesamteiweißgehaltes. Die Albuminkonzentration der infizierten Ponys war mit Mittelwerten von ca. 25 g/l bzw. ca. 40 % des Gesamteiweißgehaltes zu jedem Zeitpunkt niedriger und lag damit unterhalb des Referenzbereiches von 45-60 % des Gesamteiweißgehaltes im Plasma (Abb. 4.19.). Der globale Gruppenunterschied erwies sich als knapp nicht signifikant (Tab. A.3.). In den 6 Wochen vor Behandlung trat darüber hinaus ein signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied auf (Tab. A.3.), der durch einen Abfall der Albuminkonzentration bei den infizierten gegenüber den nicht-infizierten Ponys bedingt wurde.

In dem Zeitraum nach Behandlung lag der mittlere Albumingehalt des Plasmas bei der Kontrollgruppe C-0 weiterhin konstant und signifikant über dem der anderen Gruppen innerhalb des angegebenen Referenzbereiches (Tab. A.3.). Die Albuminkonzentration der Gruppe F stieg zwischen dem 3. und 4. Tag nach Behandlung mit einem signifikanten Zeiteffekt von Mittelwerten unter 25 g/l (bzw. 35 % des Gesamteiweißgehaltes) auf Mittelwerte über 25 g/l (bzw. 35-40 % des Gesamteiweißgehaltes) an (Abb. 4.20.). Der dadurch bedingte Verlaufsunterschied erwies sich als signifikant (Tab. A.3.). Im Gegensatz zu den anderen Gruppen blieb die mittlere Albuminkonzentration der Gruppe M über den

gesamten Zeitraum nach Behandlung unter Mittelwerten von 25 g/l. Ein zweiter statistisch signifikanter Verlaufsunterschied trat zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlung auf, wobei die mittlere Albuminkonzentration der Gruppe F auch hier mit signifikantem Zeiteffekt anstieg (Tab. A.3.).

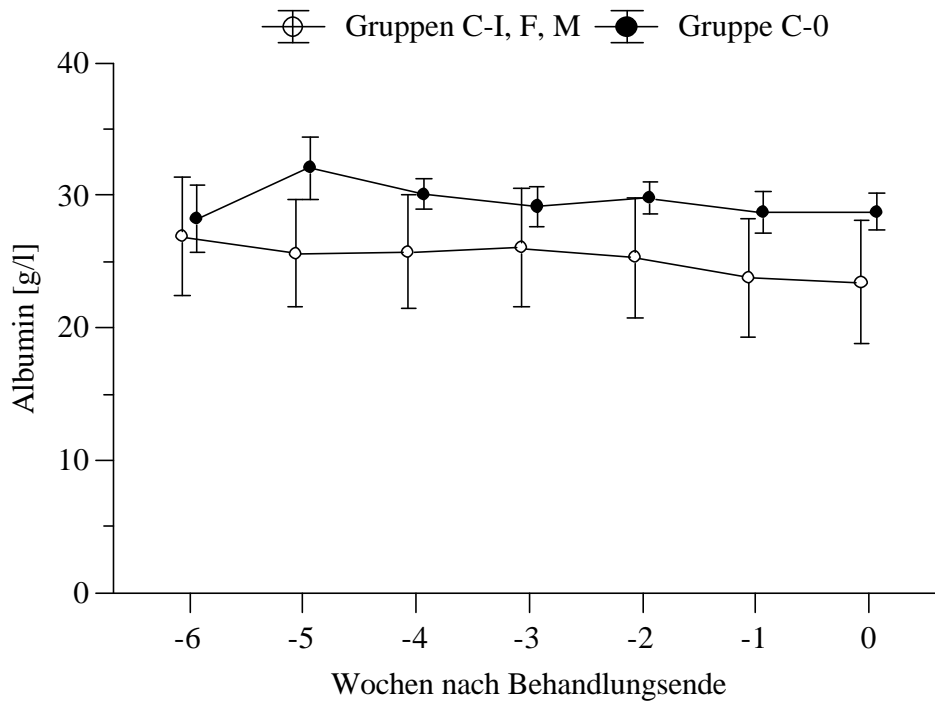


Abb. 4.19.: Verlauf der mittleren Albuminkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

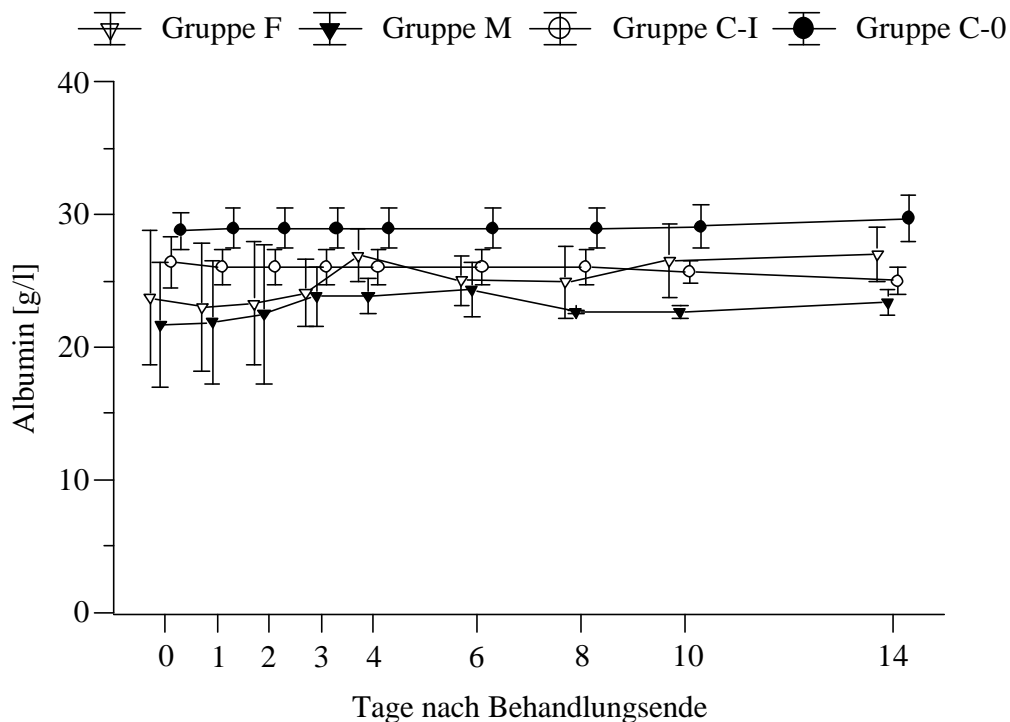


Abb. 4.14.: Verlauf der mittleren Albuminkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die mittlere **Fructosaminkonzentration** des Plasmas lag in dem Zeitraum vor Behandlung bei den infizierten und nicht-infizierten Ponys innerhalb des Referenzbereiches von 196,3-317,5 $\mu\text{mol/l}$ (Murphy *et al.*, 1997), wobei die nicht-infizierten Tiere konstant höhere Mittelwerte aufwiesen (Abb. 4.21. und 4.22.). Der Gruppenunterschied in den 6 Wochen vor Behandlung erwies sich dabei als nicht signifikant. Es konnte in diesem Zeitraum jedoch ein signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied ermittelt werden (Tab. A.3.), der durch einen Abfall der Fructosaminkonzentration bei den infizierten gegenüber den nicht-infizierten Ponys bedingt wurde.

In dem Zeitraum nach Behandlung lag die mittlere Fructosaminkonzentration der nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 mit ca. 225 $\mu\text{mol/l}$ weiterhin konstant über den Werten der anderen Gruppen, wobei der Unterschied zu den Gruppen C-I und M ab dem 8. Tag nach Behandlung statistisch signifikant war (Tab. A.3.). Statistisch signifikante Verlaufsunterschiede traten in dem Zeitraum nach Behandlung nicht auf.

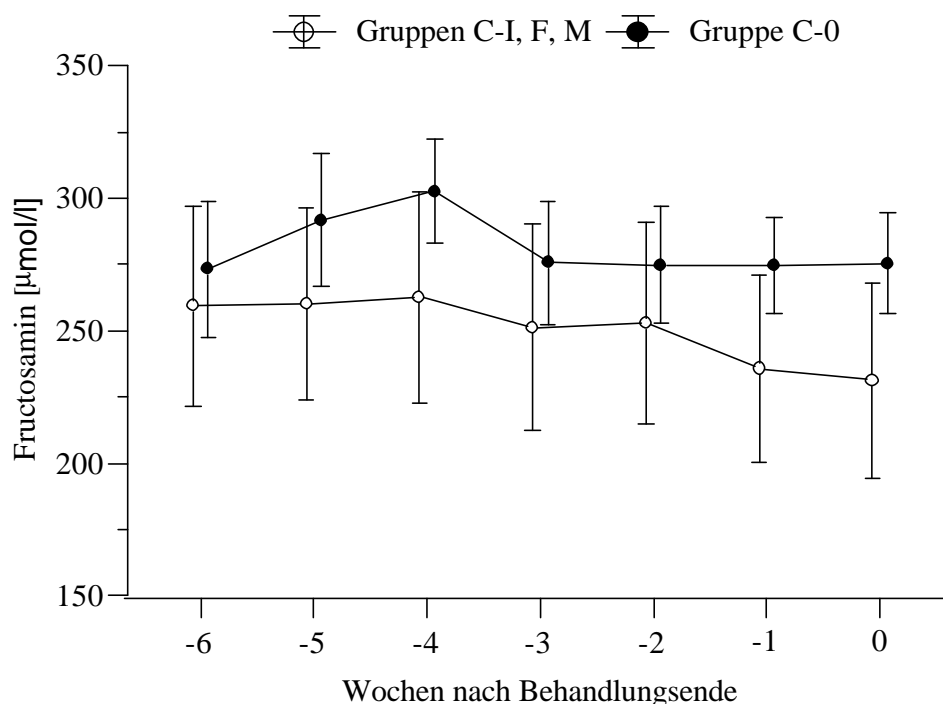


Abb. 4.21.: Verlauf der mittleren Fructosaminkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

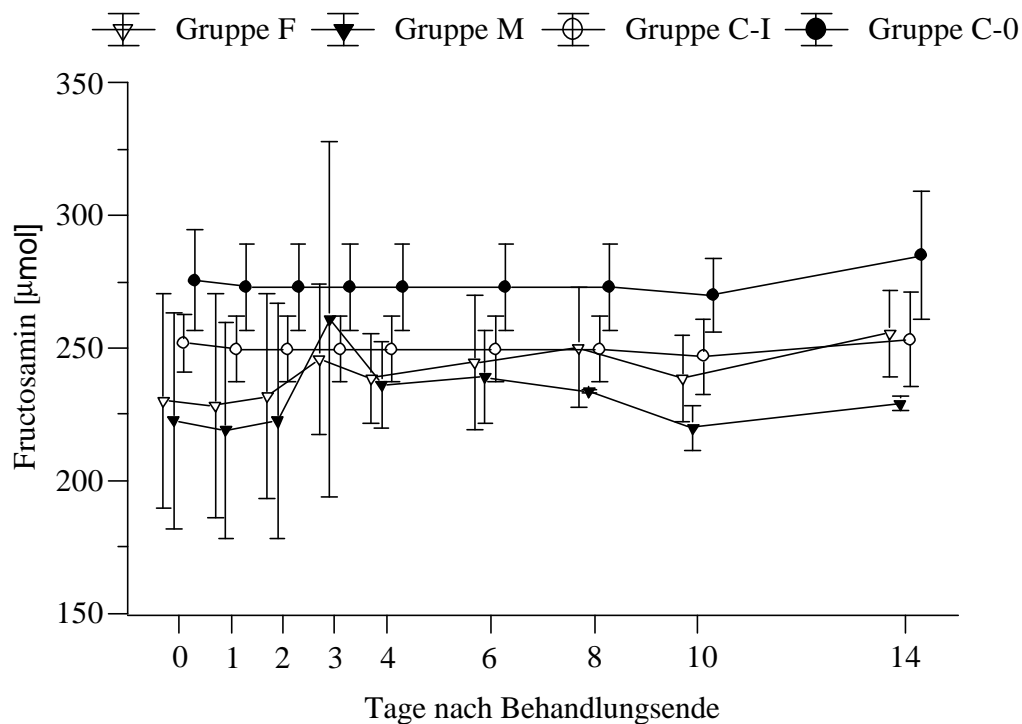


Abb. 4.22.: Verlauf der mittleren Fructosaminkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Globulinkonzentration** lag vor der Behandlung bei den Kontrollponys der Gruppe C-0 mit Mittelwerten von 25-30 g/l signifikant unter derjenigen der infizierten Ponys, deren Plasma eine mittlere Konzentration von 35-40 g/l aufwies (Abb. 4.23.). Darüber hinaus konnte vor der Behandlung ein signifikanter Verlaufsunterschied ermittelt werden (Tab. A.3.), der durch einen Abfall der Globulinkonzentration bei den nicht-infizierten gegenüber den infizierten Ponys bedingt wurde.

Nach der Behandlung war der mittlere Globulingehalt der Kontrollgruppe C-0 mit ca. 25 g/l weiterhin konstant und signifikant niedriger als derjenige der infizierten Gruppen C-I, F und M (Tab. A.3.), die Mittelwerte zwischen 35 und 50 g/l aufwiesen (Abb. 4.24.). In den ersten 4 Tagen nach Behandlungsende unterschied sich der Konzentrationsverlauf in der Gruppe F signifikant von dem der anderen Gruppen, was durch einen Anstieg des mittleren Globulingehaltes mit signifikantem Zeiteffekt bedingt wurde (Tab. A.3.). Zwischen dem 8. und 14. Tag trat erneut ein statistisch signifikanter Zeiteffekt auf, der durch einen Anstieg der Globulinkonzentration verursacht wurde.

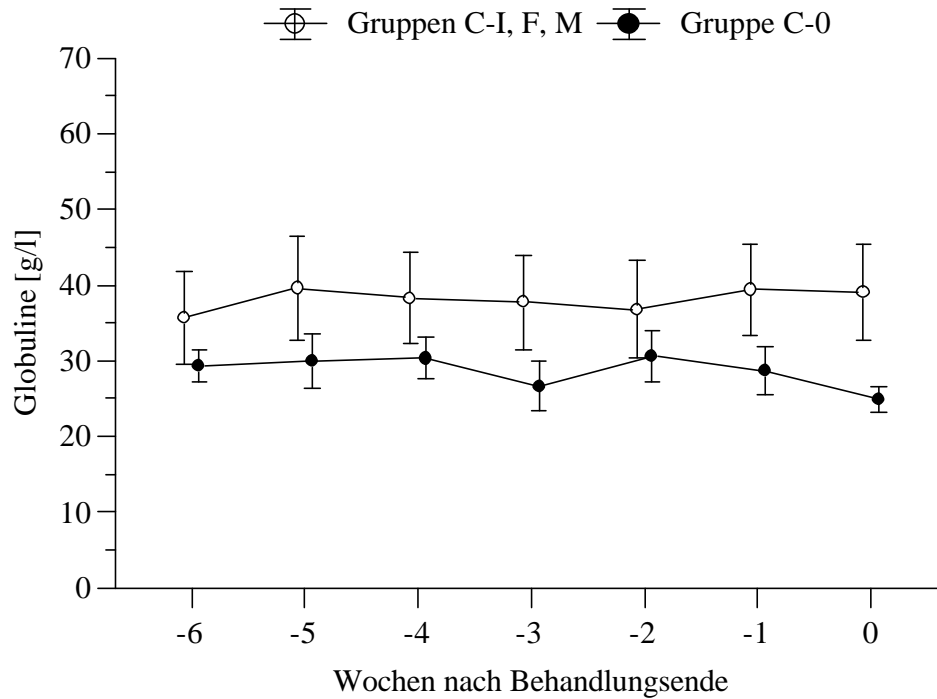


Abb. 4.23.: Verlauf der mittleren Globulinkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

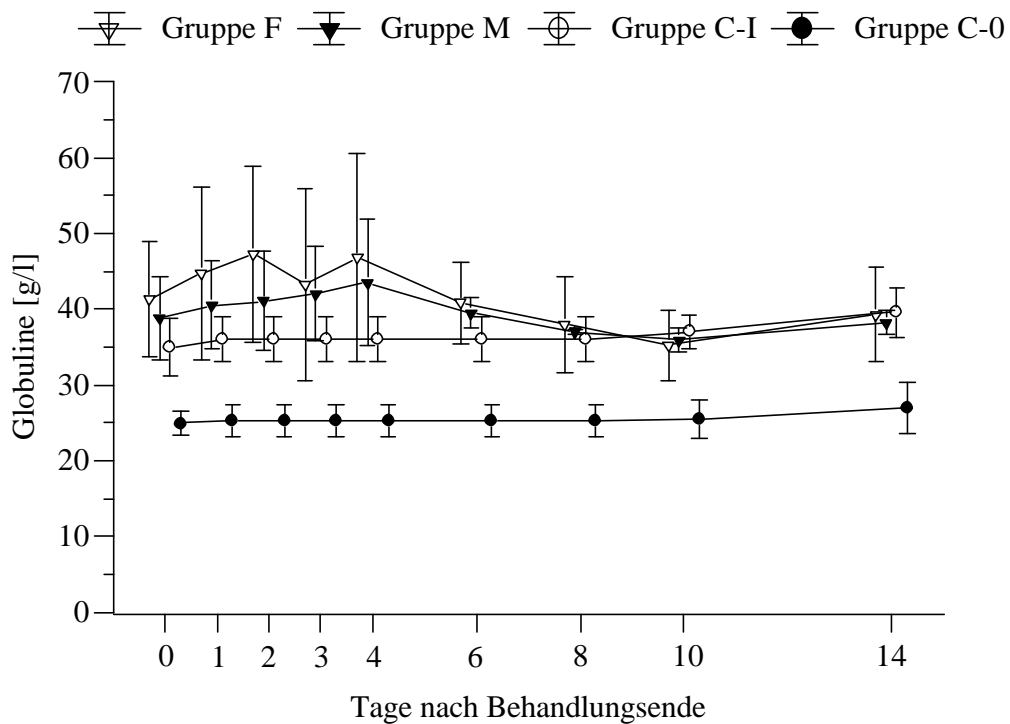


Abb. 4.24.: Verlauf der mittleren Globulinkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Tab. 4.1.: Mittlere prozentuale Globulinanteile im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Gruppe	Wochen nach Behandlungsende	Globulinfraktionen in %				
		alpha1	alpha2	beta1	beta2	gamma
C-0	-6	2,3 ± 1,23	14,6 ± 1,82	9,3 ± 2,02	12,3 ± 1,09	13,9 ± 0,77
	0	3,8 ± 1,00	13,6 ± 1,96	9,6 ± 2,37	11,5 ± 1,06	12,8 ± 0,38
C-I, F, M	-6	3,6 ± 1,12	16,2 ± 2,02	12,1 ± 2,68	17,1 ± 5,82	11,3 ± 3,03
	0	2,6 ± 1,00	15,7 ± 1,81	14,1 ± 3,71	17,5 ± 5,43	13,4 ± 2,42

Der **alpha1-Globulinspiegel** lag vor der Behandlung bei den infizierten und nicht-infizierten Ponys mit Mittelwerten zwischen 2 und 4 % knapp unterhalb des Referenzbereiches von 4 bis 6 % (Tab. 4.1.), wobei der Verlauf in beiden Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich war (Tab. A.3.). Im Zeitraum vor Behandlung trat kein signifikanter Zeit- oder Gruppenunterschied auf.

Nach der Behandlung lag der mittlere alpha1-Globulin-Anteil bei den Ponys der Gruppe C-0 mit Werten knapp oberhalb von 4 % konstant innerhalb des Referenzbereiches. Bei den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M schwankten die Mittelwerte zwischen 2,5 und 4,5 % (Abb. 4.25.). Eine Ausnahme stellte der 14 Tage nach Behandlung in der Gruppe F bestimmte Mittelwert dar, der durch einen außergewöhnlich hohen alpha1-Globulinspiegel von 12,1 % bei Pony Nr. 18 bedingt wurde. Bis zum 2. Tag nach Behandlung stieg der mittlere prozentuale Anteil der alpha1-Globuline in der Gruppe M mit signifikantem Zeiteffekt an, wodurch sich der Verlauf in dieser Gruppe statistisch signifikant von dem der Gruppen C-I und C-0 unterschied. Am vierten Tag nach der Behandlung lagen die Mittelwerte der Gruppe F signifikant über den Mittelwerten von Gruppe M. Weitere statistisch signifikante Gruppen-, Zeit oder Verlaufsunterschiede traten in dem Zeitraum nach Behandlung nicht auf (Tab. A.3.).

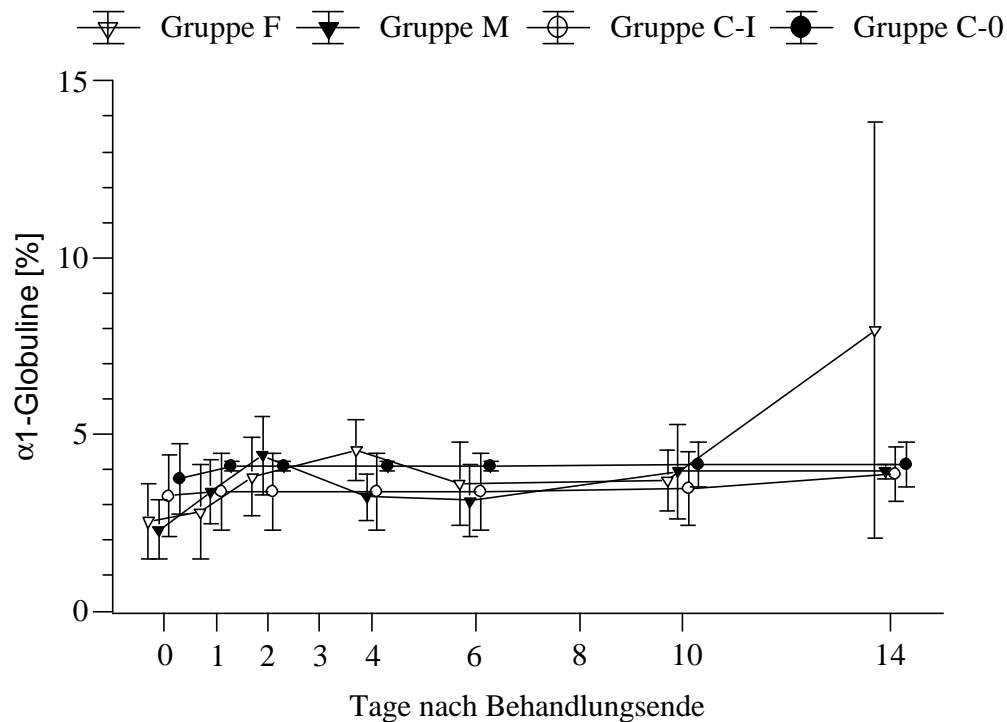


Abb. 4.25.: Verlauf des mittleren prozentualen alpha1-Globulinanteils im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der **alpha2-Globulinspiegel** lag bei beiden Gruppen mit Mittelwerten zwischen 13 und 16 % über dem Referenzbereich von 5 bis 13 %, wobei die Mittelwerte bei den Kontrollponys der Gruppe C-0 niedriger als bei den infizierten Ponys waren (Tab. 4.1.). Der Gruppenunterschied erwies sich als knapp nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Zeit- oder Verlaufsunterschied trat zu keinem Zeitpunkt vor Behandlung auf (Tab. A.3.).

Nach der Behandlung lagen die Mittelwerte der Kontrollgruppe C-0 im Bereich des oberen Grenzwertes, während dieser von den anderen Gruppen mit Ausnahme des letzten Termins überschritten wurde (Abb. 4.26.). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede bzw. signifikante Zeit- oder Verlaufsunterschiede wurden nach der Behandlung nicht beobachtet (Tab. A.3.).

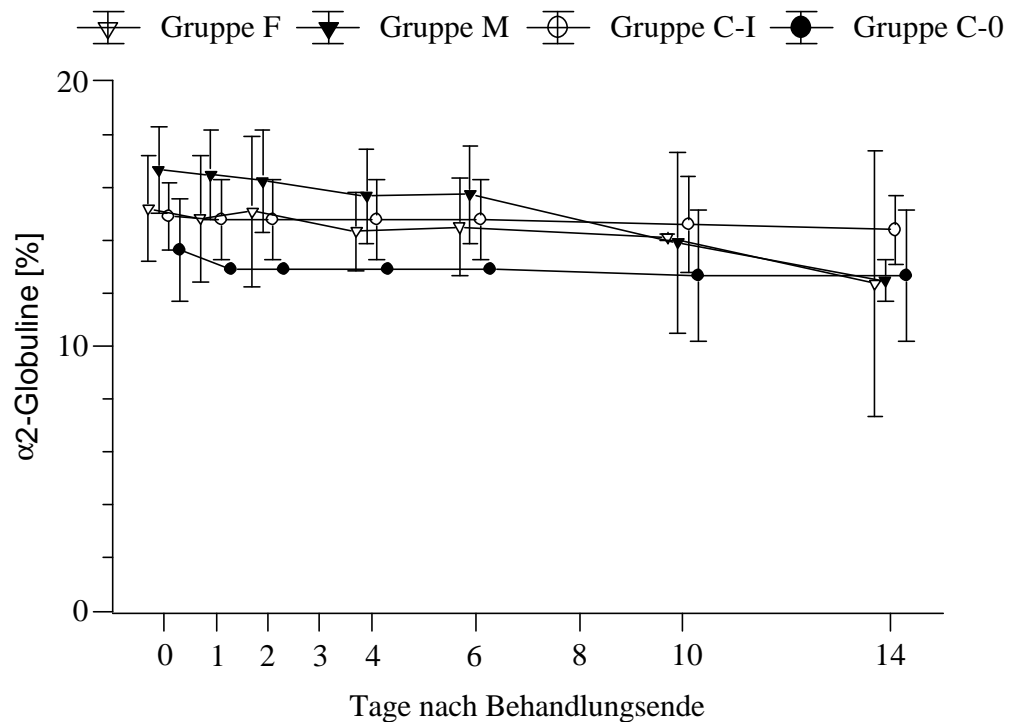


Abb. 4.26.: Verlauf des mittleren prozentualen alpha2-Globulinanteils im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der mittlere **beta1-Globulinspiegel** lag im Zeitraum vor der Behandlung bei den Kontrollponys der Gruppe C-0 mit ca. 9 % unterhalb des Referenzbereiches von 12 bis 17 % sowie unterhalb der Mittelwerte der infizierten Ponys, die einen mittleren prozentualen Anteil zwischen 12 und 14 % aufwiesen (Tab. 4.1.). Es konnte hierfür ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden. Ein signifikanter Zeit- oder Verlaufsunterschied trat vor der Behandlung nicht auf (Tab. A.3.).

Ab dem 10. Tag nach der Behandlung trat ein statistisch signifikanter Verlaufsunterschied auf (Tab. A.3.), der durch einen Anstieg der Mittelwerte in Gruppe M bei gleichzeitigem Abfall der Mittelwerte in den Gruppen C-I und F bedingt wurde. Der beta1-Globulinspiegel der Gruppe M kam dabei mit knapp 18 % deutlich über dem der anderen Gruppen zu liegen (Abb. 4.27.).

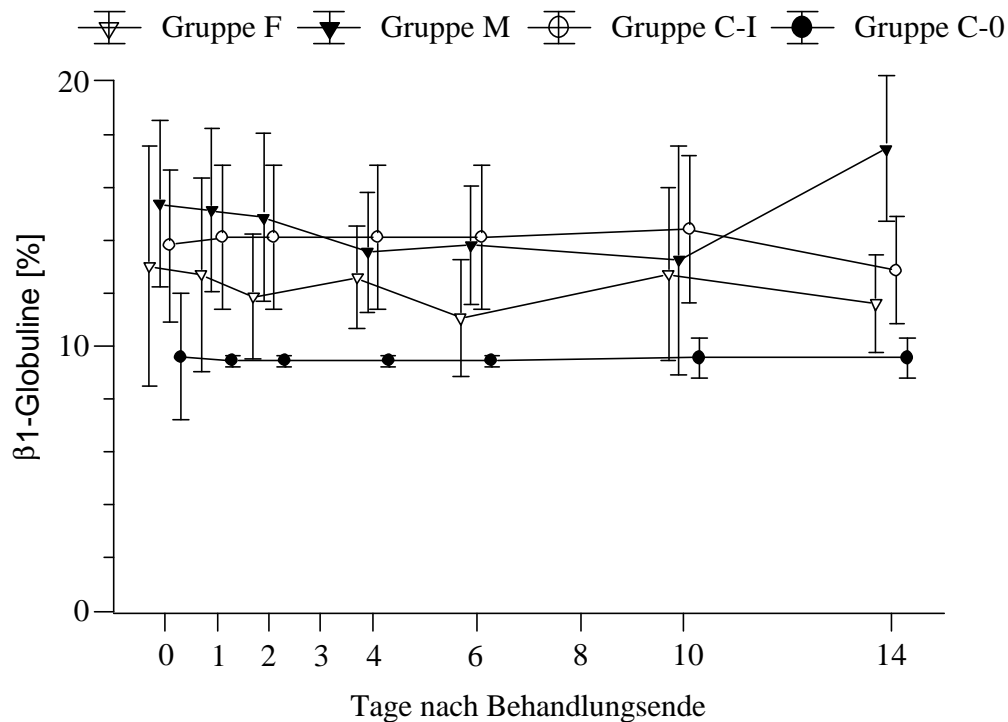


Abb. 4.27.: Verlauf des mittleren prozentualen beta1-Globulinanteils im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der mittlere **beta2-Globulinspiegel** lag im Zeitraum vor der Behandlung bei der Gruppe C-0 mit ca. 12 % innerhalb des Referenzbereiches von 10 bis 20 % (Tab. 4.1.). Im Vergleich zu festgestellten 17 % bei der Gruppe der infizierten Ponys ergab sich ein knapp nicht signifikanter Unterschied. Ein statistisch signifikanter Zeit- oder Verlaufsunterschied konnte vor der Behandlung nicht beobachtet werden (Tab. A.3.).

Nach der Behandlung wies die Gruppe C-0 mit ca. 12 % weiterhin den niedrigsten prozentualen Anteil an beta2-Globulinen auf. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe C-I lagen bei ca. 14 %, während die entsprechenden Werte bei den Gruppe M und F zwischen 14 und 22 % schwankten (Abb. 4.28.). Statistisch signifikante Gruppen-, Zeit- oder Verlaufsunterschiede wurden zu keinem Zeitpunkt nach Behandlung beobachtet (Tab. A.3.).

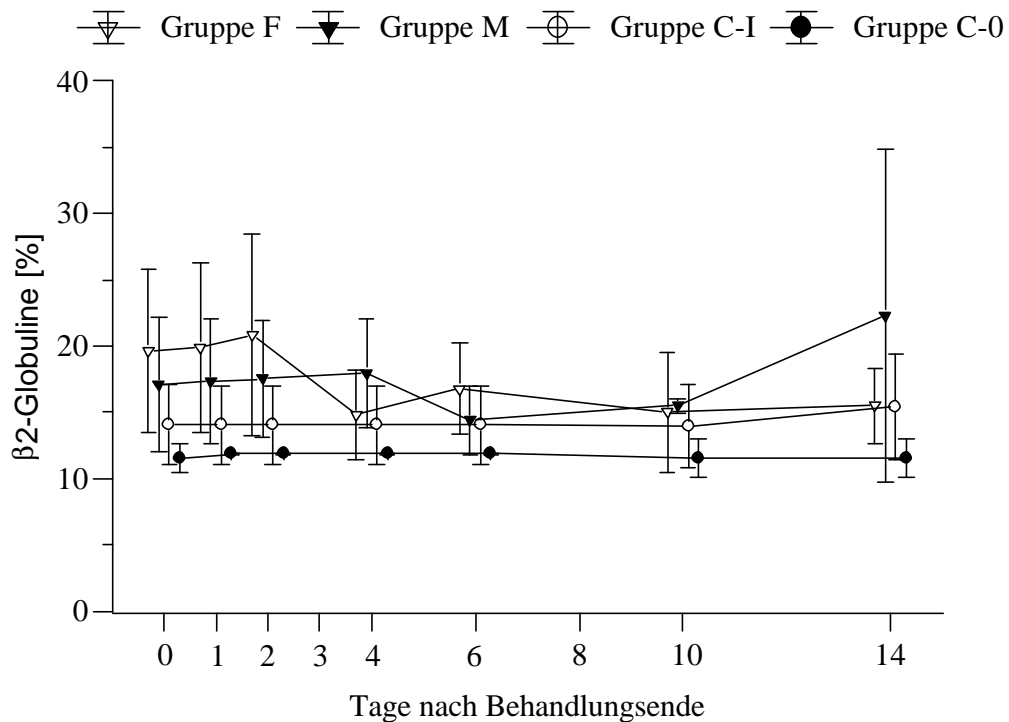


Abb. 4.28.: Verlauf des mittleren prozentualen beta1-Globulinanteils im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Der mittlere **gamma-Globulinspiegel** lag vor der Behandlung mit Werten zwischen 11 und 14 % sowohl bei den nicht-infizierten als auch bei den infizierten Ponys innerhalb des Normbereiches von 8 bis 22 % (Tab. 4.1.), wobei der Verlauf des gamma-Globulinanteils in diesem Zeitraum statistisch signifikant unterschiedlich war (Tab. A.3.).

Nach der Behandlung wurden Werte zwischen 13 und 16 % ermittelt, wobei die mittlere prozentuale Anteile bei den nicht-infizierten bzw. nicht-behandelten Tieren konstant unter den Mittelwerten der behandelten Tiere lagen (Abb. 4.29.). Die in der Gruppe F gemessenen Mittelwerte stiegen bis zum 2. Tag nach Behandlung mit signifikantem Zeiteffekt an, wobei sich der hieraus resultierende Verlaufsunterschied zwischen den Gruppen F und M in diesem Zeitraum als signifikant erwies. Weitere statistisch signifikante Gruppen-, Zeit- oder Verlaufsunterschiede konnten nicht festgestellt werden (Tab. A.3.).

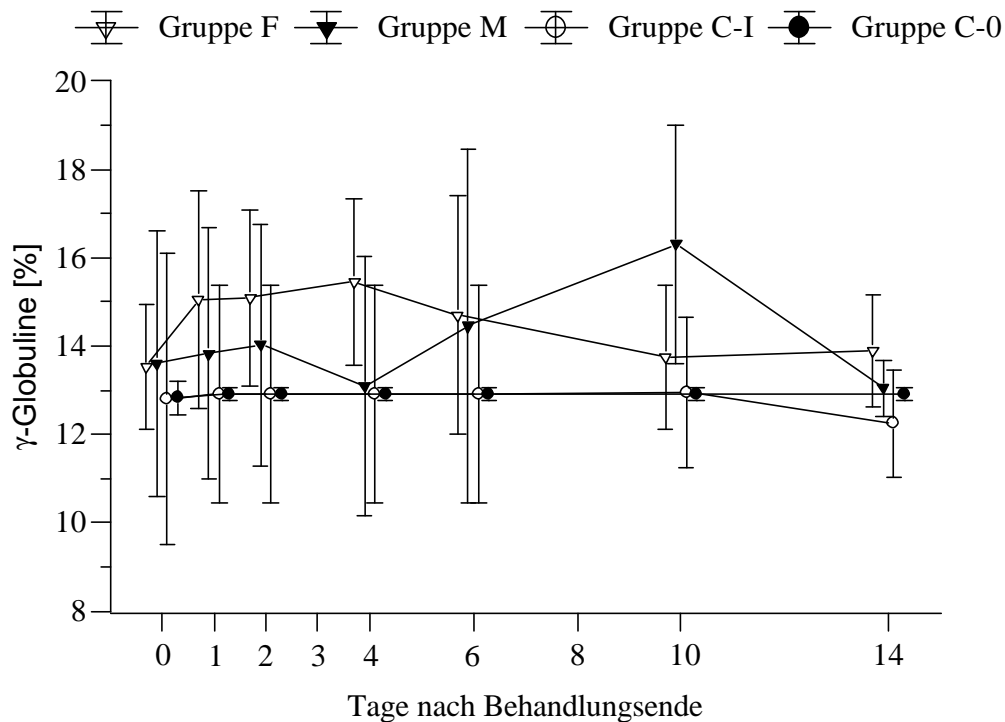


Abb. 4.29.: Verlauf des mittleren prozentualen gamma-Globulinanteils im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Aktivität der Alkalischen Phosphatase** lag im gesamten Zeitraum vor Behandlung bei den Kontrollponys der Gruppe C-0 mit Mittelwerten von ca. 350 U/l statistisch signifikant unter derjenigen der infizierten Tiere mit Mittelwerten von 550 bis über 600 U/l (Abb. 4.30. und Tab. A.3.). Unter Berücksichtigung des Alters der Ponys lagen diese Werte noch in dem für wachsende Pferde bis zu einem Alter von 1 Jahr angegebenen Referenzbereich, der bis 650 U/L reicht. Durch Abfall der AP-Konzentration bei den infizierten Ponys konnte ein statistisch signifikanter Zeitunterschied ermittelt werden. Signifikante Verlaufsunterschiede traten im Zeitraum vor Behandlung nicht auf (Tab. A.3.).

In dem Zeitraum nach Behandlung blieben die Mittelwerte bei allen Gruppen im angegebenen Referenzbereich, wobei in der Gruppe C-0 mit knapp 300 bis 400 U/l die niedrigsten Werte erreicht wurden, und sie sich dadurch bis Versuchsende weiterhin signifikant von den anderen Gruppen unterschied (Tab. A.3.). Die höchsten Mittelwerte wurden in der Gruppe M mit 500 bis 600 U/l gefunden, die sich dadurch bis zum 6. Tag nach Behandlung signifikant von der Gruppe C-I und F unterschied, deren Mittelwerte in einem mittleren Bereich von 350 bis 500 U/l lagen (Abb. 4.31.). Allerdings bestand dieser Unterschied schon unmittelbar vor Medikation der Tiere. Ab dem 8. Tag nach Behandlungsende wurde durch einen Anstieg der mittleren AP-Aktivität in den Versuchsgruppen ein signifikanter Zeiteffekt bewirkt.

Signifikante Verlaufsunterschiede konnten nicht beobachtet werden (Tab. A.3.).

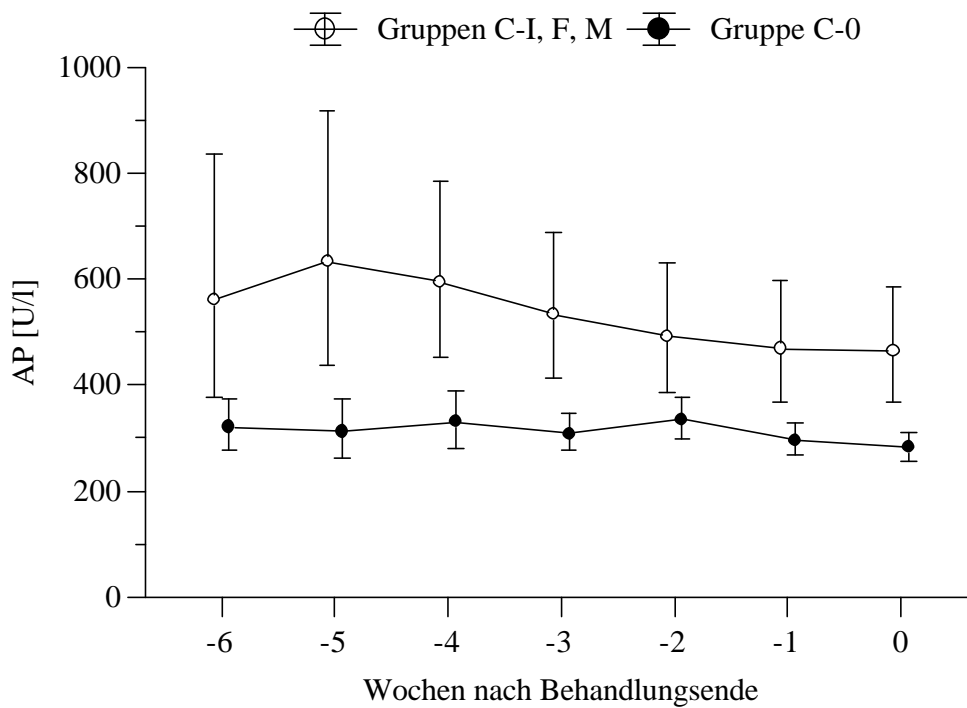


Abb. 4.30.: Verlauf der mittleren Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

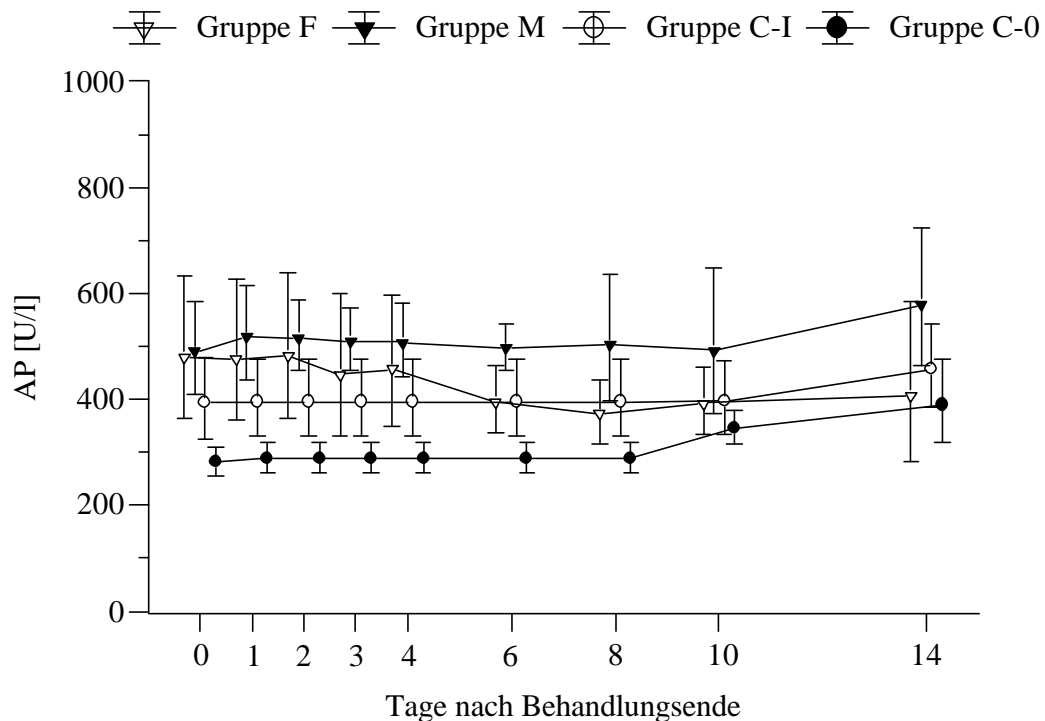


Abb. 4.31.: Verlauf der mittleren Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Natriumkonzentration** lag in dem Zeitraum vor Behandlung in beiden Gruppen mit Mittelwerten zwischen 135 und 140 mmol/l innerhalb des Referenzbereiches von 125-150 mmol/l (Abb. 4.32.), wobei in diesem Zeitraum kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied beobachtet werden konnten. Demgegenüber traten Konzentrationsschwankungen auf, die einen signifikanten Zeit- und Verlaufsunterschied vor Behandlung bedingten (Tab. A.3.).

Bis zum zweiten Tag nach Behandlung lag die mittlere Natriumkonzentration der Gruppe M mit ca. 135 mmol/l statistisch signifikant unter derjenigen der anderen Gruppen mit Mittelwerten von ca. 140 mmol/l (Abb. 4.33. und Tab. A.3.). Zwischen dem 3. und 4. Tag nach Behandlung kam es zum Auftreten eines signifikanten Verlaufsunterschiedes, der durch einen signifikanten Anstieg der mittleren Natriumkonzentration in Gruppe M bedingt wurde (Tab. A.3.). Nach dem 8. Behandlungstag trat in dieser Gruppe erneut ein statistisch signifikanter Anstieg auf, der einen signifikanten Verlaufsunterschied bedingte (Tab. A.3.) und dazu führte, dass die Natriumkonzentration in Gruppe M im Mittel über derjenigen der anderen Gruppen zu liegen kam (Abb. 4.33.).

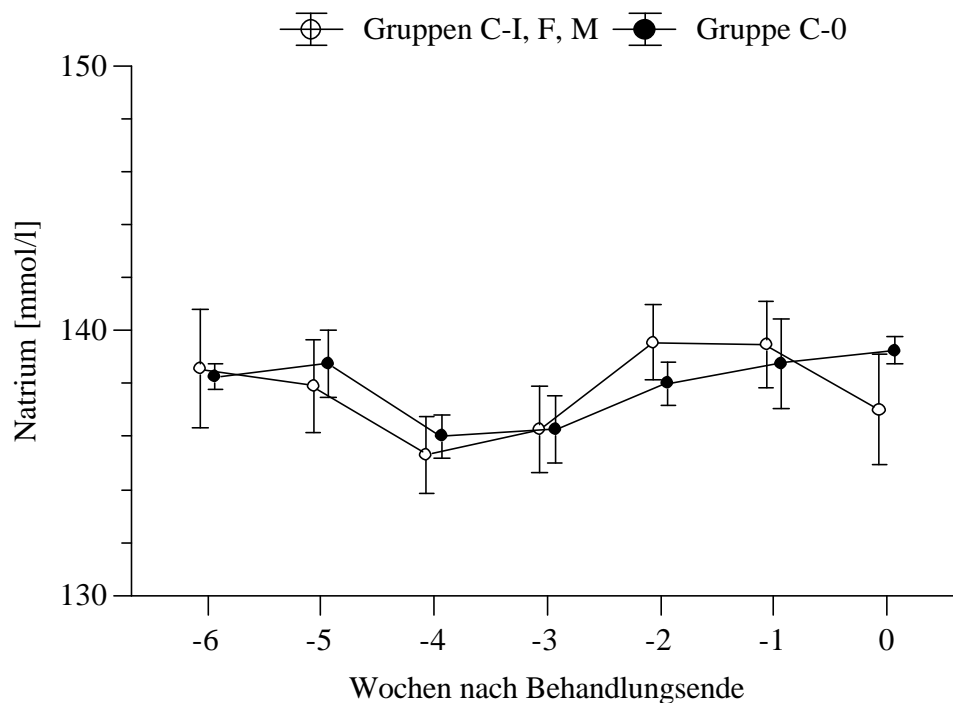


Abb. 4.32.: Verlauf der mittleren Natriumkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

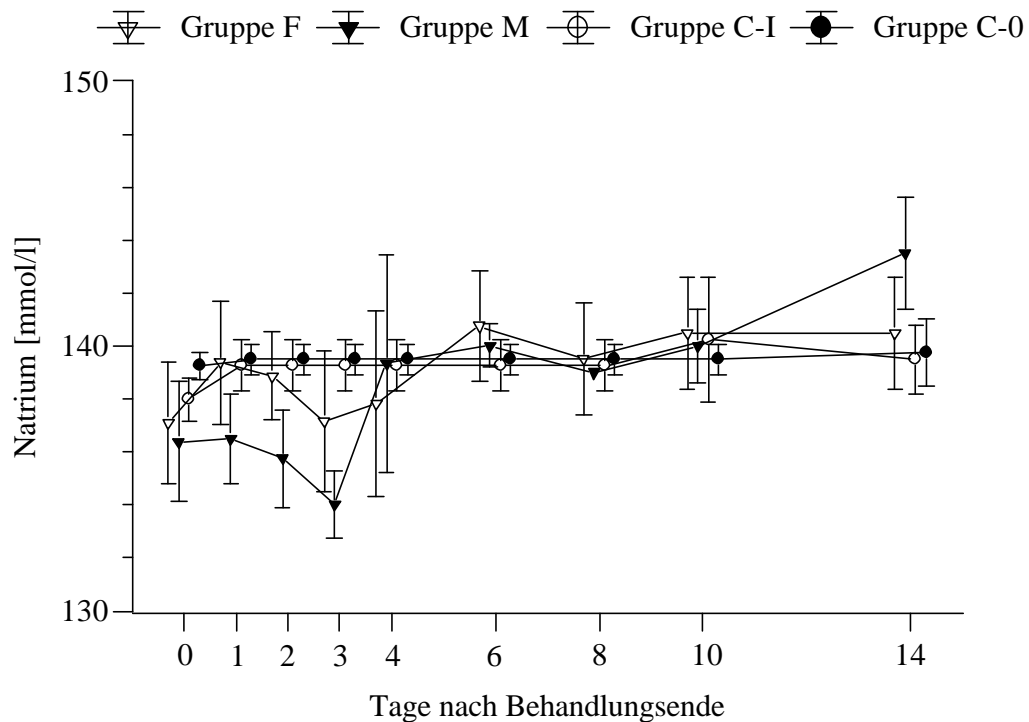


Abb. 4.33.: Verlauf der mittleren Natriumkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die mittlere **Chloridkonzentration** veränderte sich annähernd analog zur Natriumkonzentration. Sie lag dabei bei allen Gruppen immer im Referenzbereich von 95-105 mmol/l (Abb. 4.34.), wobei es durch Konzentrationsschwankungen zum Auftreten eines statistisch signifikanten Zeit- und Verlaufsunterschiedes in dem Zeitraum vor Behandlung kam (Tab. A.3.).

Nach Behandlungsende lagen die mittleren Chloridkonzentrationen der Gruppen F und M im Gegensatz zu den verbleibenden Gruppen unter 100 mmol/l (Abb. 4.35.), was sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zu den Gruppen C-0 und C-I ausdrückte, der bei der Gruppe F bis zum 4. Tag und bei der Gruppe M bis zum 6. Tag nach Behandlung bestand (Tab. A.3.). Der Konzentrationsverlauf war in den Gruppen C-0 und C-I in den ersten zwei Tagen nach Behandlung statistisch signifikant unterschiedlich (Tab. A.3.). Durch einen Anstieg der Chloridkonzentration in den Gruppen M und F auf Mittelwerte von ca. 105 mmol/l wurde ab dem 8. Tag nach Behandlung ein signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied bedingt (Abb. 4.35. und Tab. A.3.).

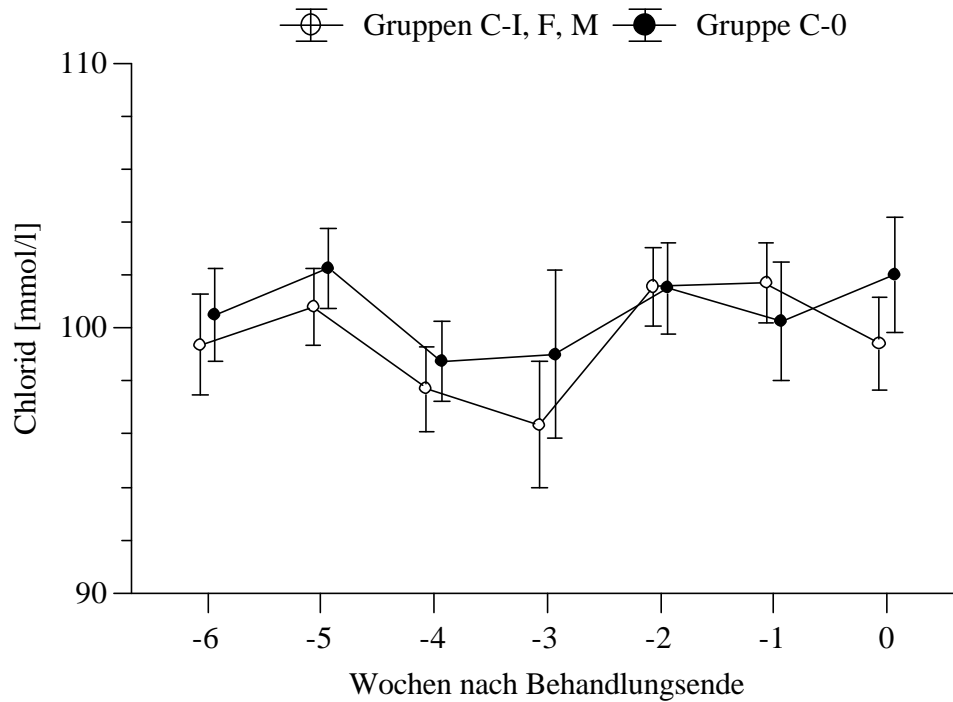


Abb. 4.34.: Verlauf der mittleren Chloridkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

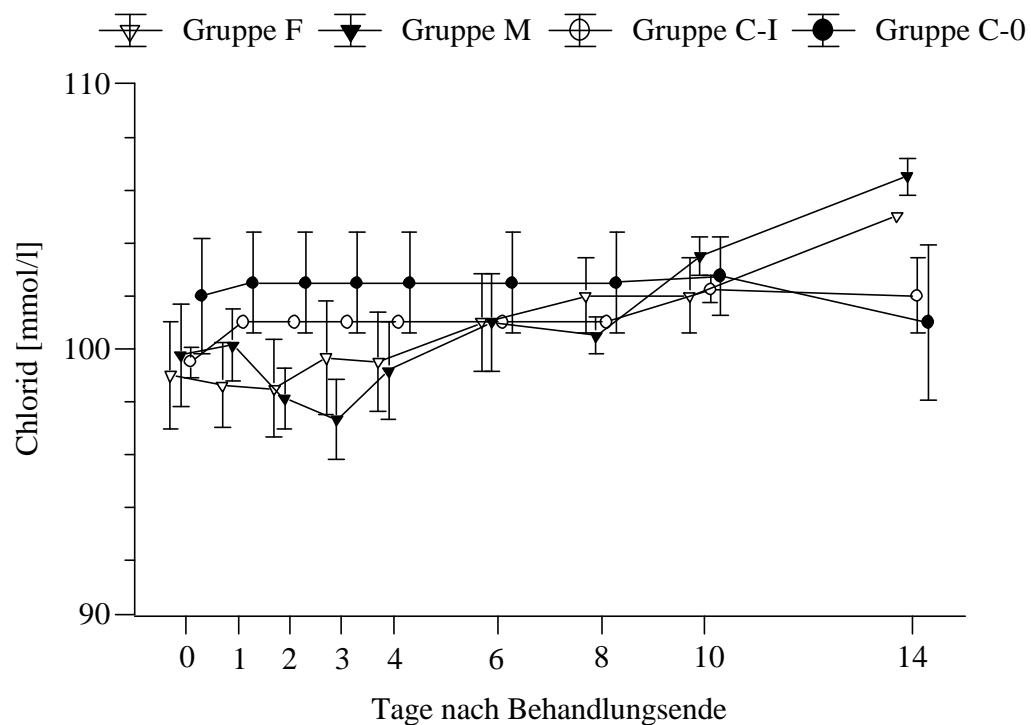


Abb. 4.35.: Verlauf der mittleren Chloridkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Kaliumkonzentration** lag vor der Behandlung im Mittel bei den infizierten und den nicht-infizierten Ponys im Bereich des oberen Grenzwertes und zeitweise auch geringgradig über dem Referenzbereich von 2,8-4,5 mmol/l (Abb. 4.36.). Dabei kam es durch Konzentrationsschwankungen zum Auftreten eines statistisch signifikanten Zeit- und Verlaufsunterschiedes (Tab. A.3.).

Nach der Behandlung lag die mittlere Kaliumkonzentration der Gruppe C-0 mit ca. 5 mmol/l konstant über den Werten der anderen Gruppen (Abb. 4.37.). Zwischen dem 3. und 4. Tag sowie dem 8. und 14. Tag ließ sich hierfür ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Gruppen F und C-I ermitteln (Tab. A.3.). Die mittlere Kaliumkonzentration in den Gruppen F und M schwankte zwischen 4 und 5 mmol/l. Die Kaliumkonzentration der Gruppe C-I lag bis Versuchsende konstant bei einem mittleren Wert von 4,5 mmol/l. Zwischen dem 8. und 14. Tag stieg die mittlere Kaliumkonzentration der Gruppe M mit signifikantem Zeiteffekt an. Zusammen mit der Gruppen C-0 kam sie zu Versuchsende bei einem Mittelwert von ca. 5 mmol/l zu liegen (Abb. 4.37.).

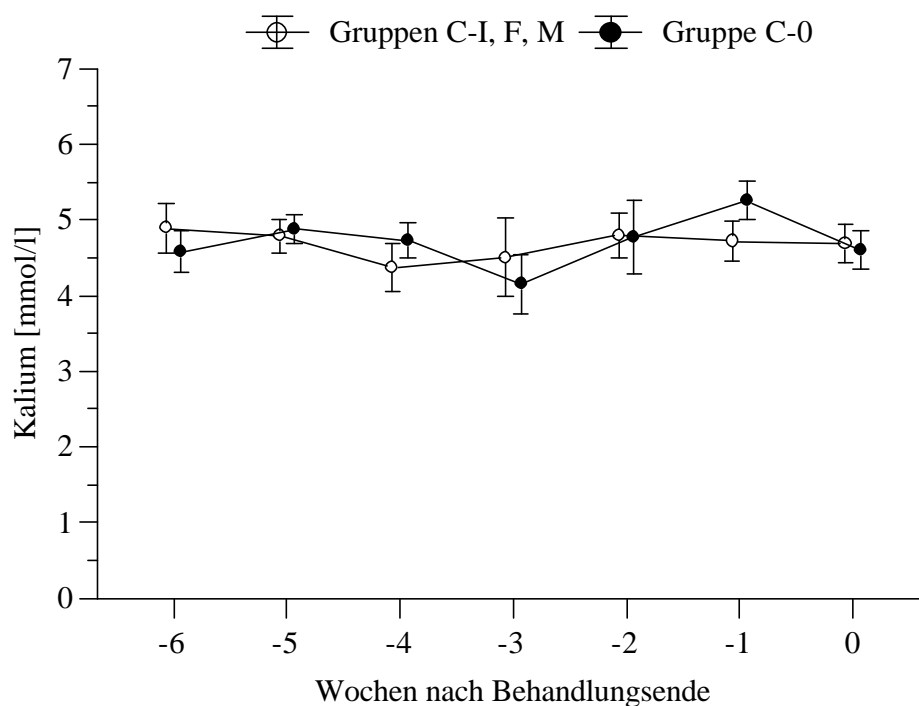


Abb. 4.36.: Verlauf der mittleren Kaliumkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

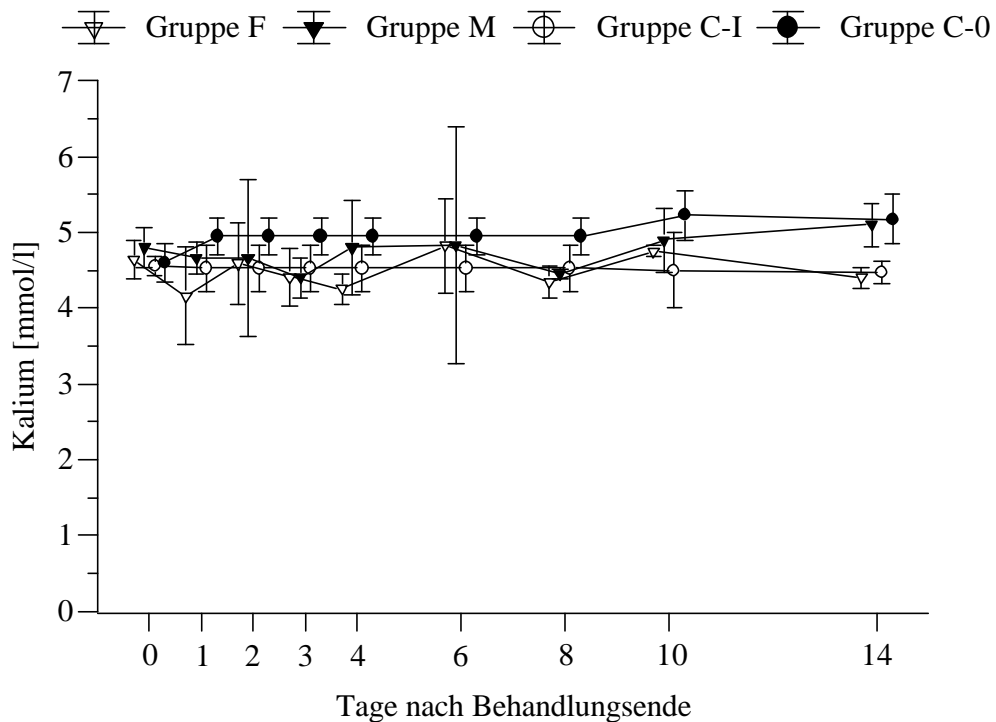


Abb. 4.37.: Verlauf der mittleren Kaliumkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die mittlere **Calciumkonzentration** lag zu Versuchsbeginn bei den nicht-infizierten und den infizierten Ponys im Bereich des unteren Referenzwertes von 2,5 mmol/l. In dem folgenden Zeitraum bis zur Behandlung unterschied sich der Verlauf der Calciumkonzentration bei den Tieren der Gruppe C-0 statistisch signifikant von dem der infizierten Tiere (Tab. A.3.). Bei der Gruppe C-0 stieg die Konzentration mit signifikantem Zeiteffekt auf Mittelwerte über 2,5 mmol/l an, während sie in der infizierten Gruppe auf Mittelwerte unter 2,5 mmol/l und damit unter den Referenzbereich von 2,5-3,4 mmol/l abfiel (Abb. 4.38.). Der über den Zeitraum vor Behandlung ermittelte globale Gruppenunterschied war signifikant (Tab. A.3.).

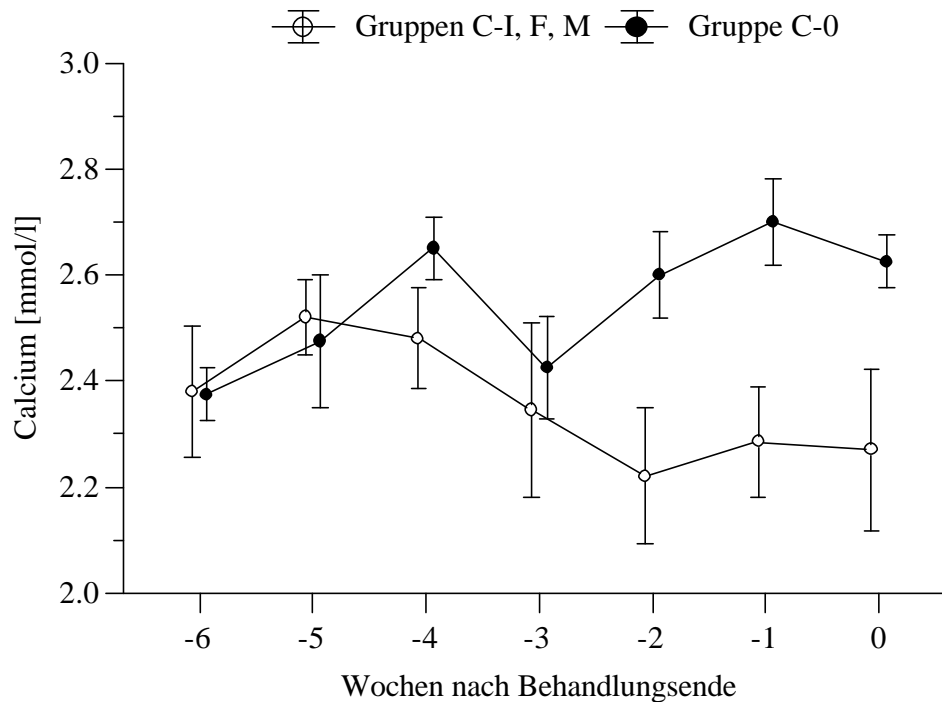


Abb. 4.38.: Verlauf der mittleren Calciumkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

Im Zeitraum nach Behandlung lag die mittlere Calciumkonzentration der Gruppe C-0 im Referenzbereich, während dieser von den Gruppen F und M zeitweise unterschritten wurde (Abb. 4.39.). Bis zum 2. Tag nach Behandlungsende unterschied sich die Gruppe C-0 dabei signifikant von den anderen Gruppen. Ein weiterer globaler Gruppenunterschied konnte ab dem 8. Tag nach Behandlung zu den Gruppen F und M ermittelt werden (Tab. A.3.). Des weiteren trat in den ersten zwei Tagen nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Zeit- und Verlaufsunterschied auf (Tab. A.3.), der durch einen Anstieg der mittleren Calciumkonzentration in der Gruppe M bedingt wurde (Tab. A.3.). Ab dem 8. Tag nach Behandlung kam es durch einen Abfall der mittleren Calciumkonzentration in der Gruppe M von ca. 2,55 mmol/l auf 2,2 mmol/l erneut zu einem signifikant unterschiedlichen Konzentrationsverlauf. Dadurch entstand zwischen dem 8. und 14. Tag ein globaler Gruppenunterschied zwischen der Gruppe M und C-0, der statistisch signifikant war (Tab. A.3.). Gleichzeitig kam der Mittelwert in Gruppe M zu Versuchsende erneut unter dem Referenzbereich zu liegen (Abb. 4.39.).

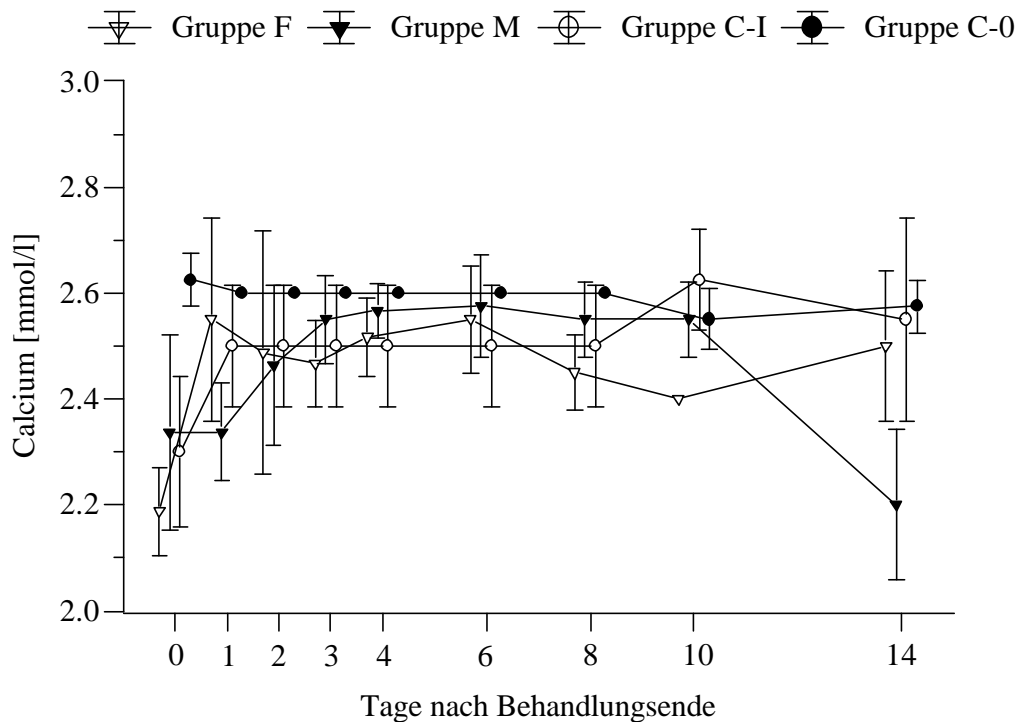


Abb. 4.39.: Verlauf der mittleren Calciumkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Die **Magnesiumkonzentration** schwankte in dem Zeitraum vor Behandlung sowohl bei der Gruppe der nicht-infizierten als auch der Gruppe der infizierten Ponys zwischen Mittelwerten von 0,6 und 0,9 mmol/l und lag damit in beiden Gruppen zeitweise unterhalb des Referenzbereiches von 0,7 bis 0,9 mmol/l (Abb. 4.40.). Durch die unregelmäßigen Konzentrationsschwankungen trat über den genannten Zeitraum ein statistisch signifikanter Zeitunterschied auf, wobei die Konzentrationsverläufe in beiden Gruppen ähnlich waren und damit kein signifikanter Gruppen- oder Wechselwirkungseffekt beobachtet werden konnte (Tab. A.3.).

Bis zum 8. Tag nach Behandlung lag die mittlere Magnesiumkonzentration bei allen Gruppen innerhalb des Referenzbereiches von 0,7 bis 0,9 mmol/l (Abb. 4.41.), ohne dass statistisch signifikante Gruppen-, Zeit- oder Verlaufsunterschiede zu beobachten waren (Tab. A.3.). Ab dem 8. Tag nach Behandlung waren die Konzentrationsverläufe dann in allen Gruppen signifikant unterschiedlich, wobei v.a. der signifikante Abfall der mittleren Magnesiumkonzentration bei den Gruppen F und C-I zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlung auffiel (Tab. A.3.). Dadurch kamen bei Versuchsende die Mittelwerte in den Gruppen F und C-I mit ca. 0,65 mmol/l niedriger als die Mittelwerte in den Gruppen C-0 und M zu liegen, die ca. 0,75 mmol/l betrugen (Abb. 4.41.).

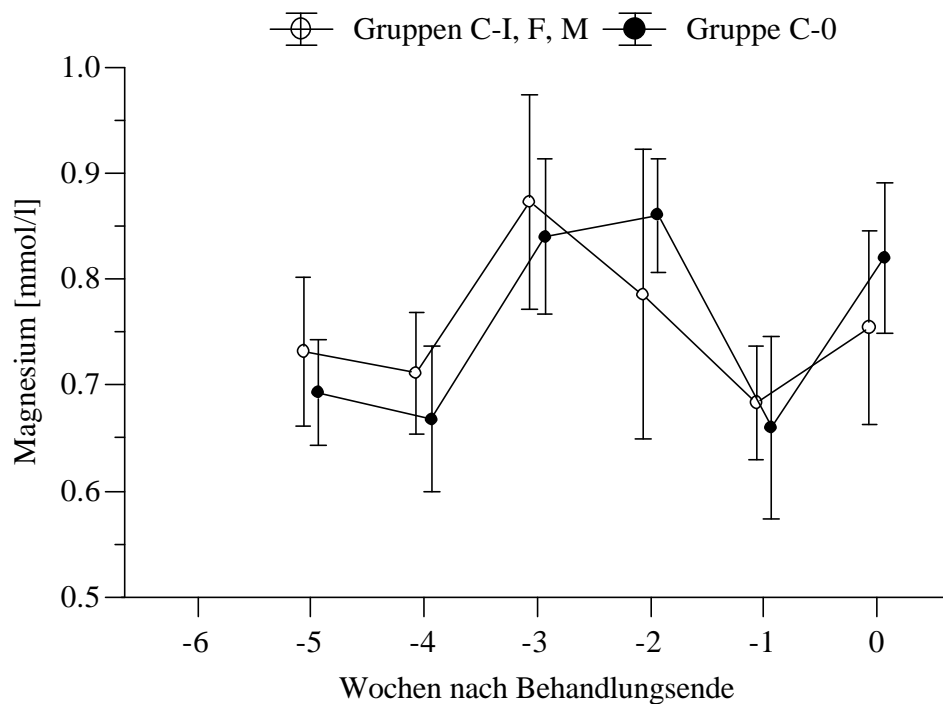


Abb. 4.40.: Verlauf der mittleren Magnesiumkonzentration im Zeitraum vor Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 und den infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M

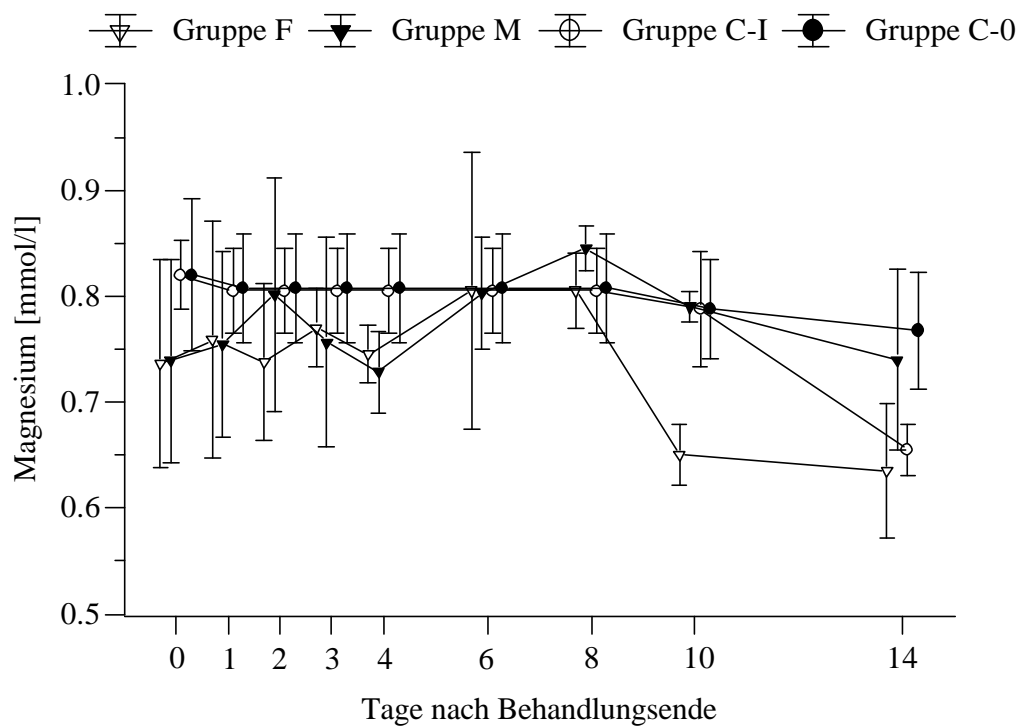


Abb. 4.41.: Verlauf der mittleren Magnesiumkonzentration im Zeitraum nach Behandlung bei den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, den infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Fazit:

Praemedicationem fielen die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede zwischen nicht-infizierten und infizierten Ponys auf:

Die infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M zeigten im Gegensatz zu den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 eine absolute Hyperglobulinämie mit signifikant höherem beta1-Globulinspiegel. Darüber hinaus fiel bei ihnen im Vergleich zu den nicht-infizierten Tieren ein erhöhter Anteil an Monozyten und eosinophilen Granulozyten sowie eine erhöhte Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Blut auf. Der Calciumspiegel der infizierten Ponys lag signifikant unter dem der nicht-infizierten Ponys.

Postmedicationem traten bei den behandelten Ponys der Gruppen F und M im Gegensatz zu den unbehandelten Ponys folgende statistisch signifikanten Veränderungen ein:

In der Gruppe F wurde in den ersten vier Tagen nach Fenbendazol-Gabe im Gegensatz zu den anderen Gruppen ein Anstieg der Globuline beobachtet, der bis zum 2. Tag nach Behandlungsende mit einem signifikanten Anstieg der gamma-Globulinen verbunden war. Darüber hinaus unterschied sich diese Gruppe durch einen Anstieg der Gesamteiweisskonzentration zwischen dem 3. und 4. Tag nach Behandlungsende sowie einen Anstieg der Albuminkonzentration zwischen dem 3. und 4. sowie 8. und 14. Tag nach Behandlungsende von den anderen Versuchsgruppen. In der Gruppe M wurde im Gegensatz zu den anderen Versuchsgruppen bis zum 2. Tag nach Medikation ein Anstieg der alpha1-Globuline und zwischen dem 8. und 14. Tag nach Medikation ein Anstieg der beta1-Globuline beobachtet. In beiden behandelten Gruppen fiel ein Abfall der Leukozytenzahl zwischen dem 8. und 14. Tag nach Medikation auf.

4.3. Parasitologische Befunde

4.3.1. Eiausscheidung

In dem Kot der vier Ponys der Gruppe C-0 wurden zu keinem Zeitpunkt Parasiteneier nachgewiesen.

Vor der Behandlung schieden alle infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M Eier von Magen-Darm-Strongyliden (MDS-Eier) aus, wobei die individuelle Anzahl der EpG im Kot stark variierte (Tab. 4.2.).

Tab. 4.2.: Einteilung der Ponys (Tier-Nr.) nach der Ausscheidung von MDS-Eiern in EpG

Gruppe	< 150 EpG	150–500 EpG	500–1500 EpG	1500–3500 EpG
F	23		27, 21, 13, 18, 19	17, 8
M	5, 12	26, 28	9, 11	15, 16
C-I		14	22	6, 24

Unmittelbar nach Ende der 5-tägigen Behandlung mit Fenbendazol verlief der Einachweis bei den Ponys der Gruppe F negativ. Bei den Moxidectin-behandelten Ponys war der Nachweis von MDS-Eiern im Kot in den 2 Tagen nach Behandlung mit Ausnahme von Pony Nr. 28 positiv. Am 3. und 4. Tag nach Behandlung ließen sich zwischen 0 und 100 MDS-Eier pro Gramm Kot nachweisen und ab dem 5.Tag nach Behandlung verlief der Einachweis bei den verbleibenden Ponys der Gruppe M bis zu deren Sektion negativ.

Neben Eiern von Magen-Darm-Strongyliden schieden 13 der 20 infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M mehr oder weniger konstant bis zu mehrere Hundert Parascaris-Eier pro Gramm Kot aus. Bei den Ponys Nr. 15 und 26 aus Gruppe M konnten sogar in mehreren Kotproben zwischen 1.700 und 5.050 Parascaris-Eier pro Gramm gefunden werden. Bei jeweils 3 Tieren wurde darüber hinaus die vereinzelte und inkonstante Ausscheidung von *Oxyuris equi*- sowie *Strongyloides*-Eiern beobachtet.

4.3.2. Luminale Nematodenstadien

In den Darminhaltsproben der zwei sezierten, nicht infizierten Ponys der Gruppe C-0 wurden keine Parasiten gefunden.

Die vier infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I beherbergten in ihrem Darmlumen eine sehr unterschiedliche Zahl kleiner Strongyliden mit einem Minimum von 40 Exemplaren bei Tier Nr. 14 und einem Maximum von 19.880 Exemplaren bei Tier Nr. 6 (Tab. A.4.). Der Mittelwert dieser Gruppe lag bei 5.668 luminalen Cyathostomenstadien pro Tier. Im Caecum befanden sich davon bei drei von vier Tieren maximal 1,5 %, während sich bei drei von vier Tieren mindestens die Hälfte der kleinen Strongyliden im ventralen Colon aufhielt, das im Mittel 86,1 % der luminalen Cyathostomen beherbergte (Abb. 4.42. und Tab. A.4.). Bei Pony Nummer 24 stellte man eine annähernd gleiche Verteilung auf dorsales und ventrales Colon fest (Abb. 4.42.).

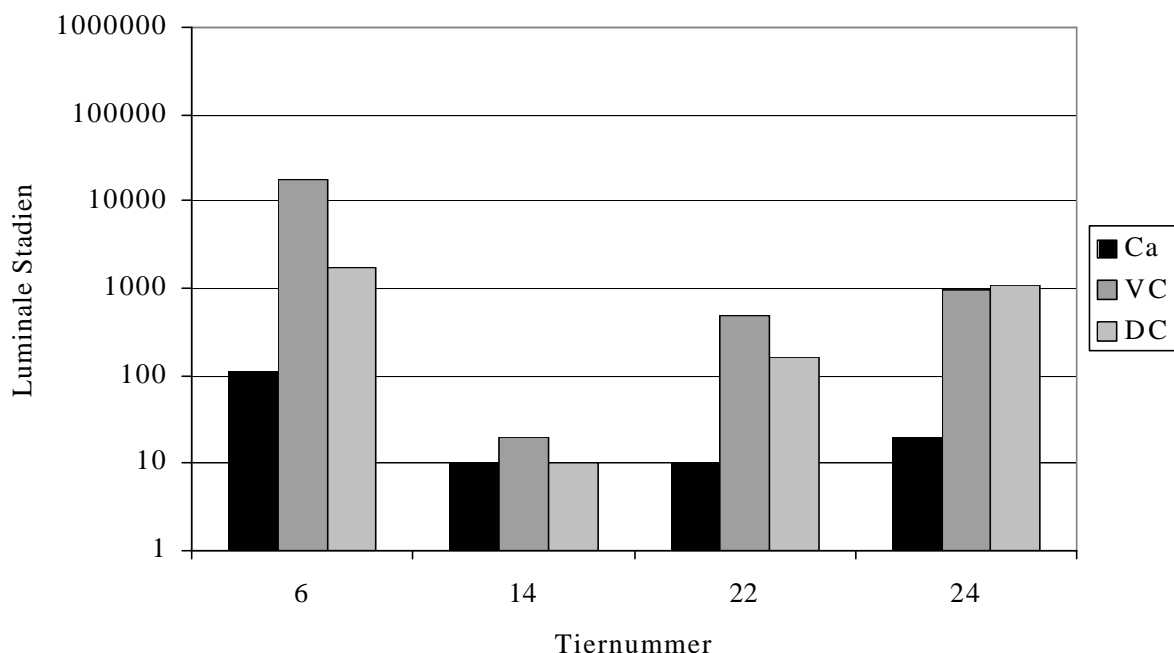


Abb. 4.42.: Anzahl der luminalen Cyathostomenstadien in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Bei den nicht behandelten Kontrollponys der Gruppe C-I wurden insgesamt 14 Cyathostominae-Arten aus drei Gattungen (*Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicostephanus*) identifiziert. Darüber hinaus wurden bei allen Tieren der Gruppe C-I *Triodontophorus*-Arten isoliert.

Die häufigsten Cyathostominae-Arten waren *Cylicostephanus longibursatus*, *Cylicostephanus goldi* und *Cyathostomum catinatum*, die bei mindestens drei von vier Tieren zu finden waren. Ihr Anteil an der gesamten luminalen Cyathostomenpopulation eines Pferdes war dabei im Vergleich zu den weniger prävalenten Spezies mit durchschnittlich über 15 % relativ hoch

(Tab.4.3.). *Cylicocyclus*-Arten fanden sich nur bei Pony Nummer 6. Die 5 bei diesem Tier vorkommenden Arten machten zusammen 43,7 % der gesamten luminalen Cyathostomenpopulation aus. Neben der höchsten Zahl luminaler Cyathostomenstadien wies dieses Pony mit insgesamt 13 aus seinem Darminhalt isolierten Spezies auch die größte Artenvielfalt auf (Tab.4.3.). Demgegenüber ließen sich bei Pony Nummer 14, das die kleinste Zahl luminaler Cyathostomenstadien beherbergte, auch nur zwei Arten isolieren, die allerdings zu den häufigsten zählten.

Tab. 4.3.: Häufigkeit und Anteil der einzelnen Arten an der Cyathostomenpopulation bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Spezies	Vorkommen in x von 4 Tieren	Anteil (%)				
		6	14	22	24	m
<i>Cylicostephanus longibursatus</i>	4	9,9	75	10,4	19,2	28,6
<i>Cyathostomum catinatum</i>	3	32,7		34,3	32,7	33,2
<i>Cylicostephanus goldi</i>	3	3,2		22,4	30,8	18,8
<i>Cyathostomum labratum</i>	2	1,4		10,4		5,9
<i>Cyathostomum labiatum</i>	2	1,4			1,9	1,7
<i>Cyathostomum pateratum</i>	2	0,7			1	0,9
<i>Cyathostomum coronatum</i>	1	0,7				0,7
<i>Cylicocyclus nassatus</i>	1	23,9				23,9
<i>Cylicocyclus radiatus</i>	1	10,9				10,9
<i>Cylicocyclus leptostomum</i>	1	6,3				6,3
<i>Cylicocyclus elongatus</i>	1	1,8				1,8
<i>Cylicocyclus brevicapsulatus</i>	1	0,7				0,7
<i>Cylicostephanus minutus</i>	1				1,9	1,9
<i>Cylicostephanus calicatus</i>	1	0,7				0,7
<i>Triodontophorus serratus</i>	4	1,4	25	17,9	1	11,3
<i>Triodontophorus tenuicollis</i>	2	0,7			1	0,9
Nicht differenzierbare Strongyliden		3,6		4,6	10,5	

m = arithmetischer Mittelwert

Neben kleinen Strongyliden konnten bei allen infizierten nicht behandelten Ponys der Gruppe C-I zwischen 90 und 900 Exemplare von *Oxyuris equi* aus den Inhaltsproben isoliert werden. Darüber hinaus wurden bei drei Tieren zwischen 6 und 10 Gasterophiluslarven gefunden.

In den behandelten Gruppen F und M konnten bei jeweils einem Pony der Untergruppen F-2 und F-14 und bei jeweils einem Pony der Untergruppen M-2 und M-6 zwischen 30 und 60 Cyathostominae-Exemplare pro Pferd gefunden werden (Tab.4.4.). Der Dickdarminhalt von Pony Nr.15 der Untergruppe M-2 enthielt darüber hinaus *Triodontophorus*- und 10 *Strongylus*

vulgaris-Exemplare. Die verbleibenden Ponys waren frei von luminalen Strongylistenstadien (Tab.4.4.).

Im Dickdarminhalt von Pony Nr. 27 der Untergruppe F-2 konnten desweiteren Oxyuren in den Inhaltsproben gefunden werden. In der Gruppe M wurden bei mindestens einem Tier pro Untergruppe Oxyuren und bei beiden Tieren der Untergruppe M-2 bis zu 132 Parascaris-Exemplare aus den Inhaltsproben isoliert. Bei jeweils einem Tier der Untergruppe M-4 und M-6 fanden sich Gasterophiluslarven im Dickdarminhalt (Tab. 4.4.).

Tab. 4.4.: Vorkommen und Anzahl der bei den mit Fenbendazol- (Gruppe F) bzw. mit Moxidectin- (Gruppe M) behandelten Ponys gefundenen Arten kleiner Strongylisten

Unter-Gruppe	Tier-Nr.	Cyathostomenart	Anzahl	Weitere	Anzahl
F-2	17	-	-	-	-
	27	<i>Cyathostomum coronatum</i> <i>Cyathostomum labiatum</i>	30 10	Oxyuren	120
F-4	8	-	-	-	-
	21	-	-	-	-
F-6	13	-	-	-	-
	23	-	-	-	-
F-14	18	-	-	-	-
	19	<i>Cylicostephanus longibursatus</i> <i>Cylicostephanus goldi</i>	20 10	-	-
M-2	15	<i>Cylicostephanus longibursatus</i>	40	Str. vulgaris	10
		<i>Cylicocyclus nassatus</i>	20	Parascaris	132
		<i>Triodontophorus serratus</i>	30	Oxyuren	140
		<i>Triodontophorus brevicauda</i>	10		
		Nicht differenzierbar	20		
	26	-		Parascaris Oxyuren	6 10
M-4	9	-		Gasterophilus Oxyuren	12 4
	28	-		-	
M-6	11	Nicht differenzierbare kleine Strongylisten	50	Gasterophilus Oxyuren	1 160
	16	-		Oxyuren	10
M-14	5	-		-	
	12	-		Oxyuren	20

4.3.3. Mukosale Larvenstadien

4.3.3.1. Ergebnisse der Digestionsmethode

Bei den zwei sezierten, nicht infizierten Ponys der Gruppe C-0 ließen sich mit der Digestionsmethode keine Cyathostomenstadien in der Darmwand des Dickdarmes nachweisen.

Bei den infizierten unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurden sehr unterschiedliche Larvenzahlen in der Schleimhaut gefunden (Abb. 4.43. und Tab. A.5.). Das Minimum lag bei 2.613 Larven bei Pony Nummer 14 und das Maximum bei 24.921 Larven bei Pony Nr. 24. Für die Gruppe C-I ergab sich ein Mittelwert von 10.723 Larven pro Tier. Mit Ausnahme von Pony Nummer 6 lag der Anteil der in der Darmwand sitzenden Larven an der gesamten Cyathostomenpopulation im Mittel über 90 % (Abb. 4.43. und Tab. A.5.). Bei Pony Nummer 6 überwog der Anteil luminaler Parasitenstadien bei einer gleichzeitig im Vergleich zu den verbleibenden drei Tieren der Gruppe C-I relativ großen Zahl sich entwickelnder Larvenstadien in der Darmwand (Abb. 4.43.). Die frühen dritten Larvenstadien (EL3) stellten mit im Mittel über 95 % die Mehrheit der mittels Digestion erfassten wandständigen Larven dar (Tab. A.5.). Demgegenüber war der Anteil sich entwickelnder Larven (DL) mit maximal 12,5 % gering (Abb. 4.43. und Tab. A.5.).

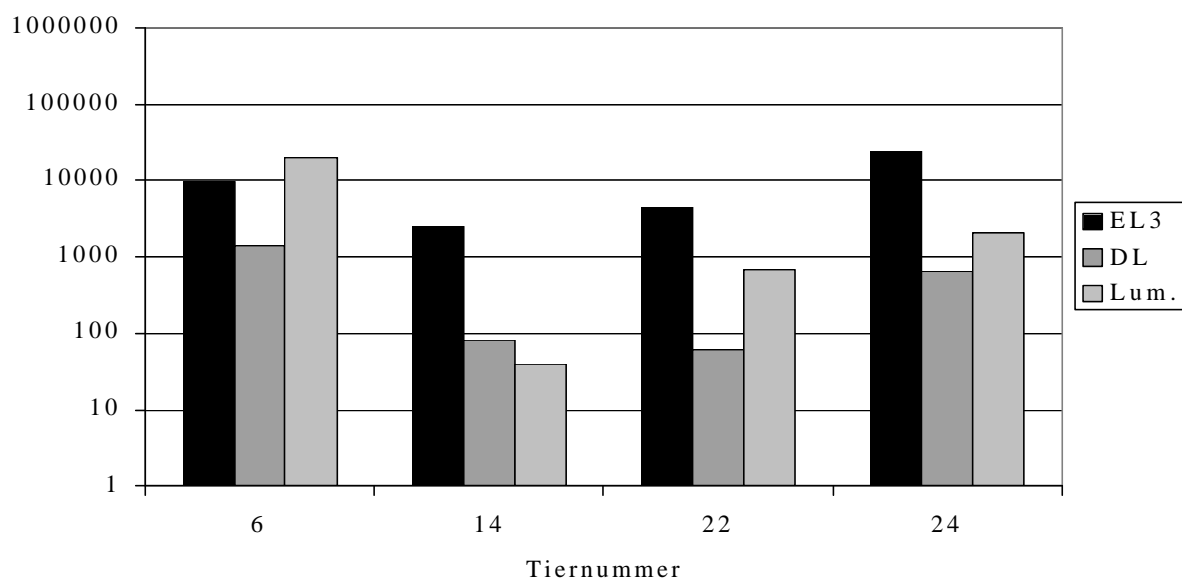


Abb. 4.43.: Anzahl der frühen dritten (EL3), der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) sowie der luminalen Cyathostomenstadien (Lum.) bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Die mit Hilfe der Digestionsmethode erfassten Cyathostomenlarven befanden sich v.a. im Caecum und im ventralen Colon, wobei die Verteilung auf diese Darmabschnitte annähernd gleichmäßig war (Tab. A.5.). Im dorsalen Colon befanden sich maximal 2,9 % der EL3 (Abb. 4.44.) bzw. maximal 13,6 % der DL (Abb. 4.45.).

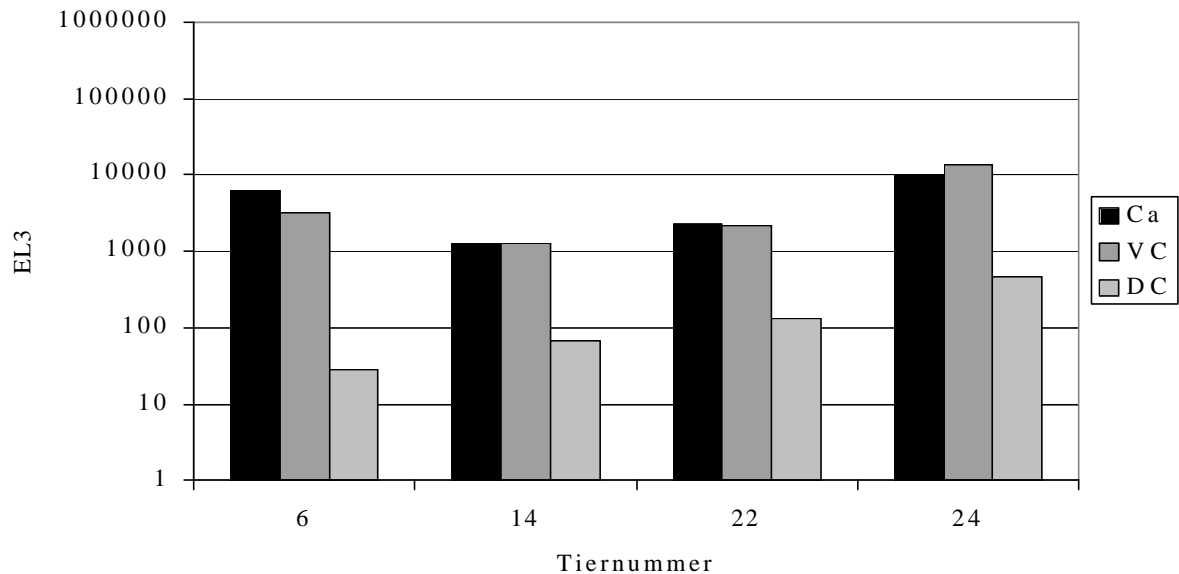


Abb. 4.44.: Anzahl der frühen dritten Cyathostomenlarven (EL3) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

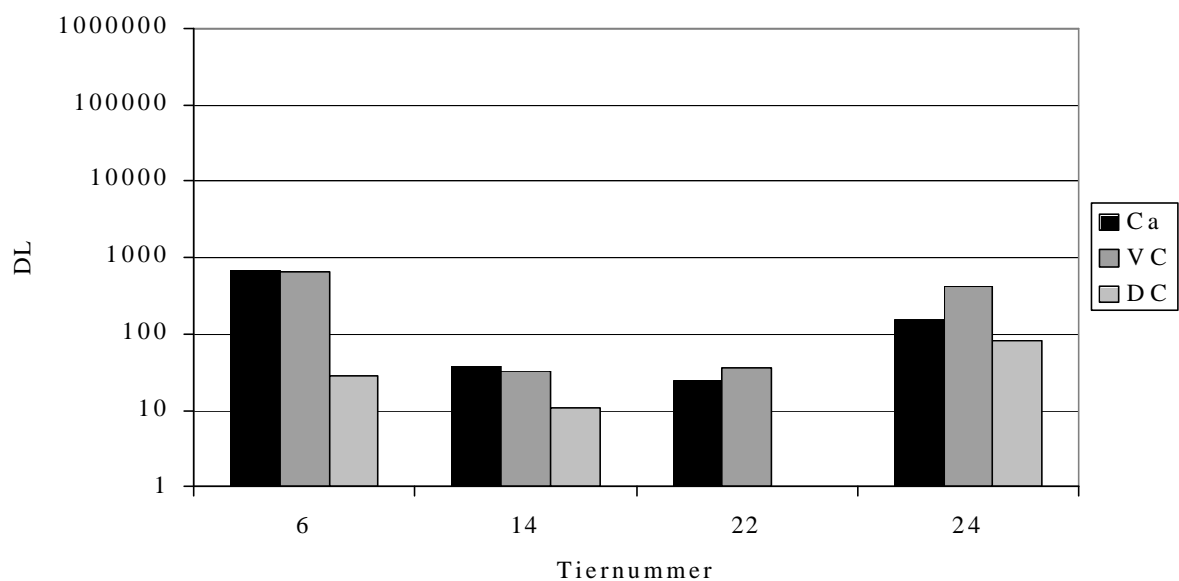


Abb. 4.45.: Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys wurden in der Untergruppe F-2 sehr unterschiedliche Larvenzahlen festgestellt, wobei Pony Nr. 27 mit 215.016 in der Darmwand sitzenden Larven über die größte Cyathostomenbürde aller 20 infizierten Ponys verfügte. Im Mittel wurden in der Untergruppe F-2 113.489 Larven gefunden. Die Untergruppen F-4 und F-6 wiesen im Mittel 12.312 bzw. 1.309 Larven auf. Bei den Ponys der Untergruppe F-14 unterschieden sich die Larvenzahlen wiederum erheblich. So wurden in der Darmwand von Pony Nr. 18 insgesamt 162.835 Larven gefunden, während bei Pony Nr. 19 nur 85 Larven gezählt wurden (Abb. 4.46. und Tab. A.7.). Der Anteil früher dritter Larven (EL3) an der gesamten mittels Digestion erfassten Zahl mukosaler Cyathostomenlarven lag bei allen Ponys über 80 % und im Gruppenmittel bei ca. 95 % (Abb. 4.46. und Tab. A.7.). Der Anteil sich entwickelnder Larven schwankte in weiten Grenzen (0,8-18,2 %), wobei bei zwei Ponys (Nr. 13 und 19) keine DL gefunden wurden.

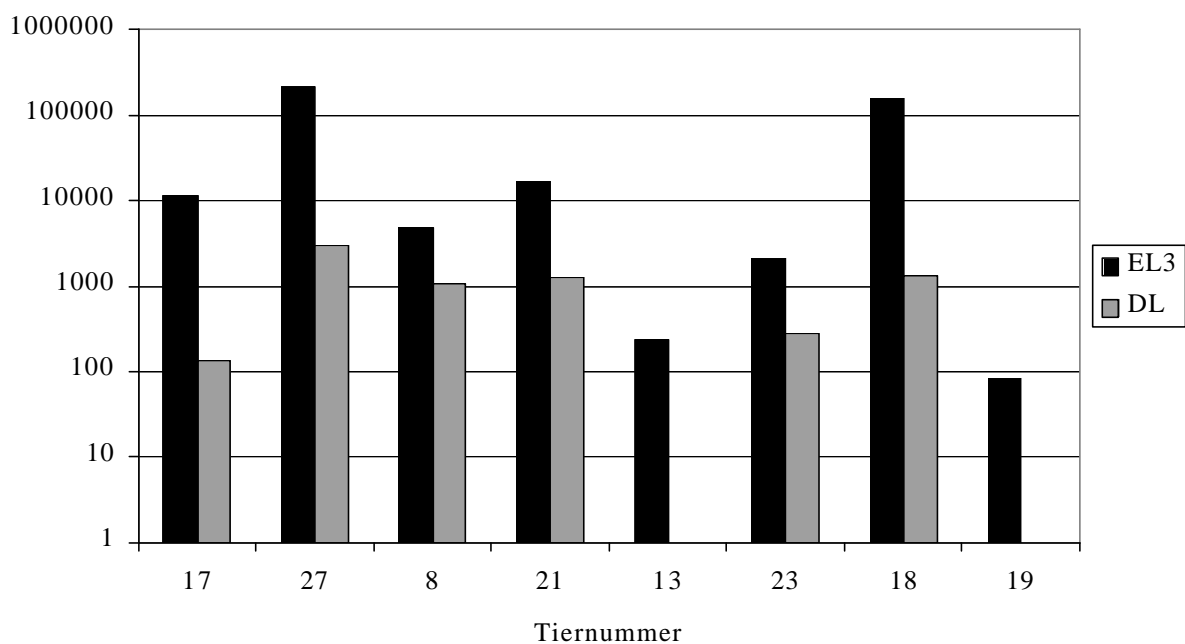


Abb. 4.46.: Anzahl der frühen dritten (EL3) und der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

Im dorsalen Colon befand sich analog zu den Kontrolltieren nur ein kleiner Teil der Cyathostomenlarven (maximal 2,6 % der EL3 bzw. maximal 6 % der DL). Die übrigen Larven verteilten sich auf Caecum und ventrales Colon, wobei sich bei 6 von 8 Tieren mehr als 70 % der frühen dritten Larven im Caecum befanden (Abb. 4.47. und Tab. A.7.). Die Verteilung der DL auf die einzelnen Darmabschnitte entsprach mit Ausnahme von Pony Nr. 8 annähernd derjenigen der frühen dritten Larven (Abb. 4.48. und Tab. A.7.).

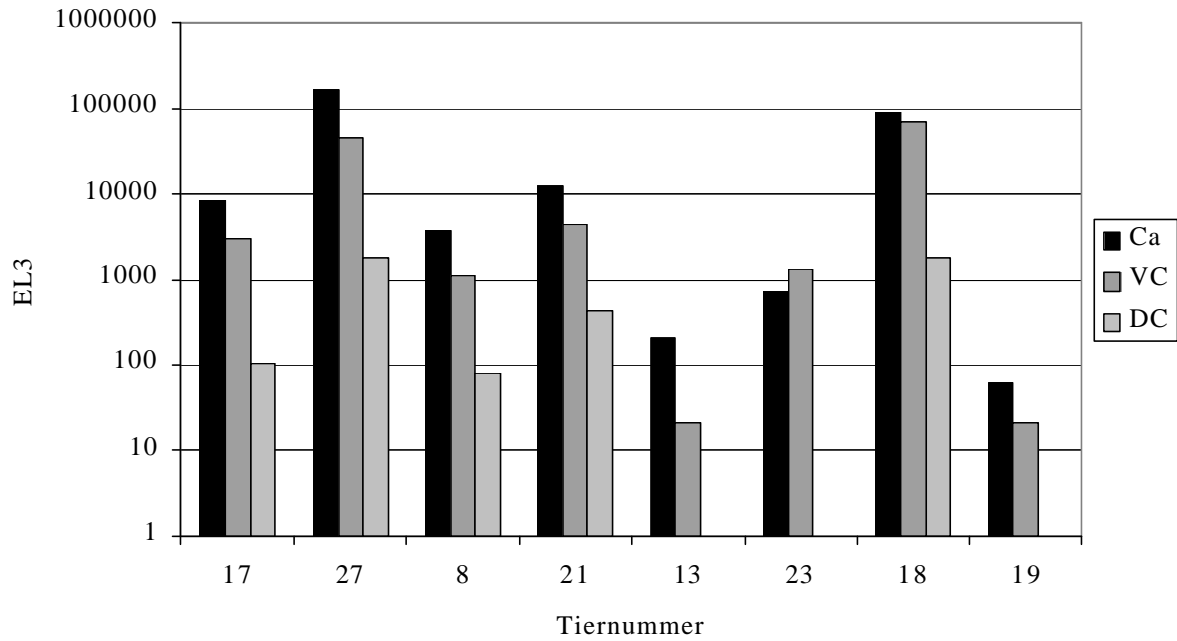


Abb. 4.47.: Anzahl der frühen dritten Cyathostomenlarven (EL3) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

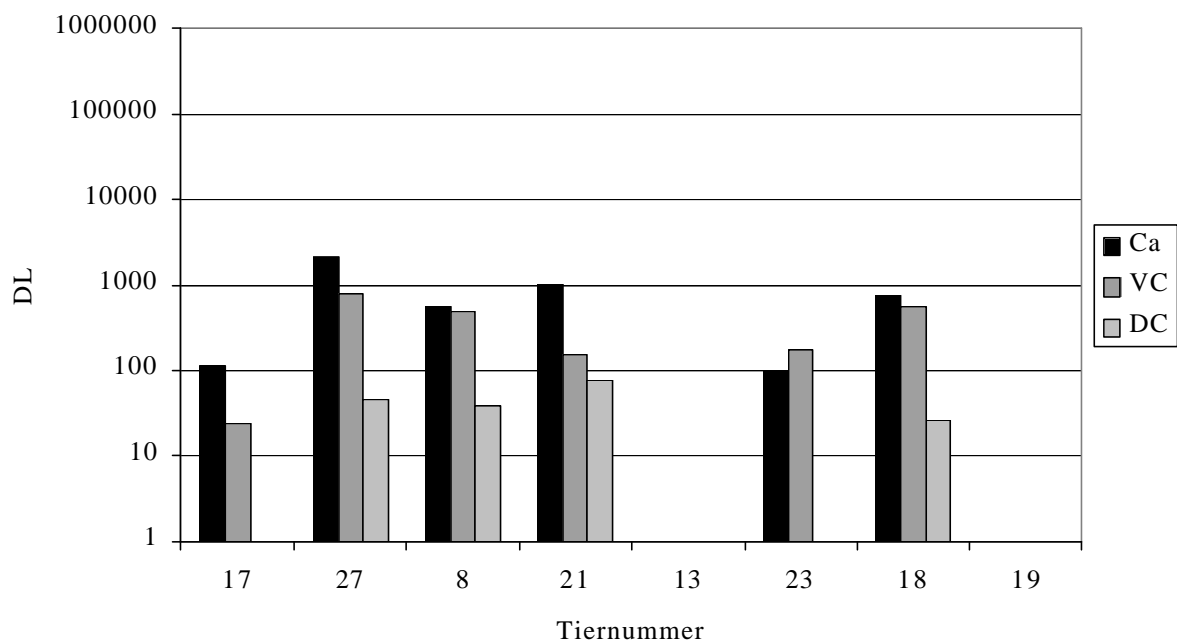


Abb. 4.48.: Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

Bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M wurden in der Untergruppe M-2 im Mittel 30.731 Cyathostomenlarven unter Verwendung der Digestionsmethode in der Darmwand gefunden, wobei sich die Larvenzahlen bei den beiden Ponys dieser Untergruppe im Gegensatz zu den anderen Untergruppen erheblich unterschieden (Abb. 4.49.). Die Untergruppen M-4 und M-6 wiesen im Mittel 41.587 bzw. 8.520 Larven auf. Die mit Abstand kleinsten Wurmbürden wurden in der Untergruppe M-14 gefunden. Die beiden Ponys beherbergten im Mittel 345 Cyathostomenlarven in ihrer Dickdarmschleimhaut (Abb. 4.49. und Tab. A.8.). Der Anteil der frühen dritten Larven an der gesamten Cyathostomenpopulation lag bei allen Ponys der Gruppe M über 85 % und im Gruppenmittel bei mehr als 95 %. Der Anteil sich entwickelnder Larven schwankte zwischen 0,6 und 13%, wobei bei den Ponys der Untergruppe M-14 keine DL gefunden wurden (Abb. 4.49. und Tab. A.8.).

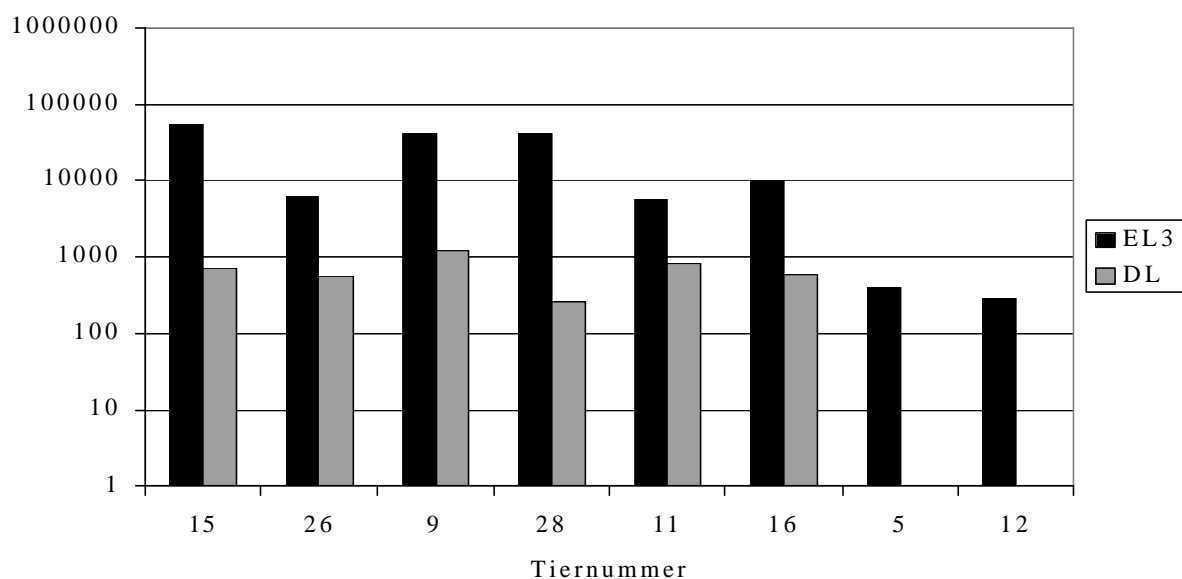


Abb. 4.49.: Anzahl der frühen dritten (EL3) und der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Im dorsalen Colon befand sich analog zu den Gruppen C-I und F nur ein geringer Teil der Cyathostomenlarven (maximal 2,2 % der EL3 bzw. maximal 8,2 % der DL). Die übrigen Larven verteilten sich auf Caecum und ventrales Colon (Abb. 4.50. und Abb. 4.51.). Die Untergruppen M-2 und M-4 beherbergten dabei mehr EL3 im ventralen Colon (52,1–71,2 %), während bei den Untergruppen M-6 und M-14 mehr EL3 im Caecum (57,7–84,6 %) zu finden waren (Abb. 4.50. und Tab. A.8.).

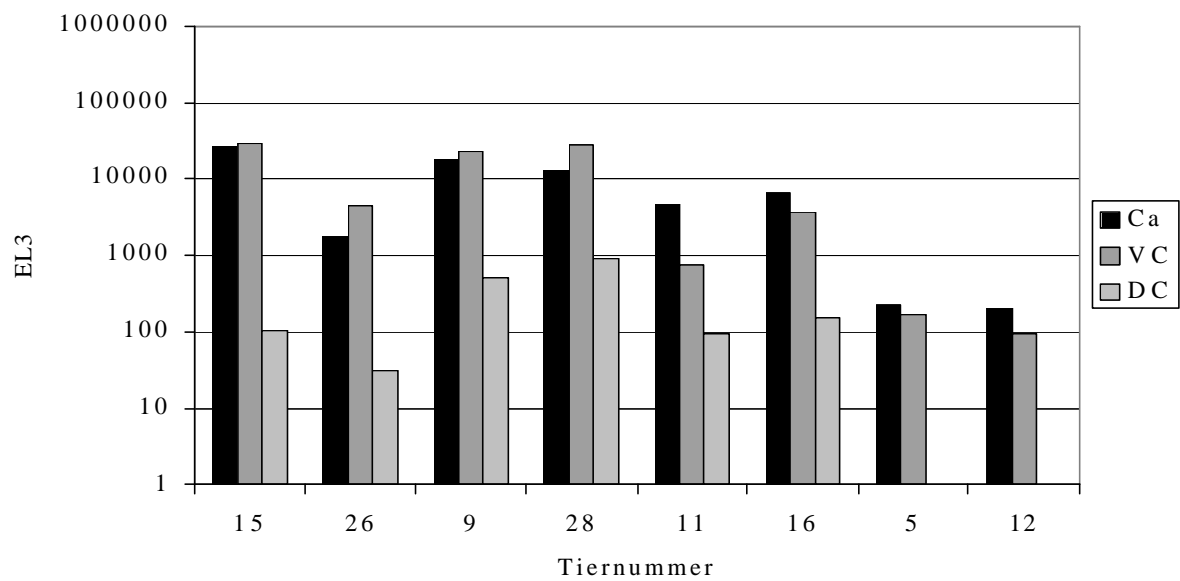


Abb. 4.50.: Anzahl der frühen dritten Cyathostomenlarven (EL3) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

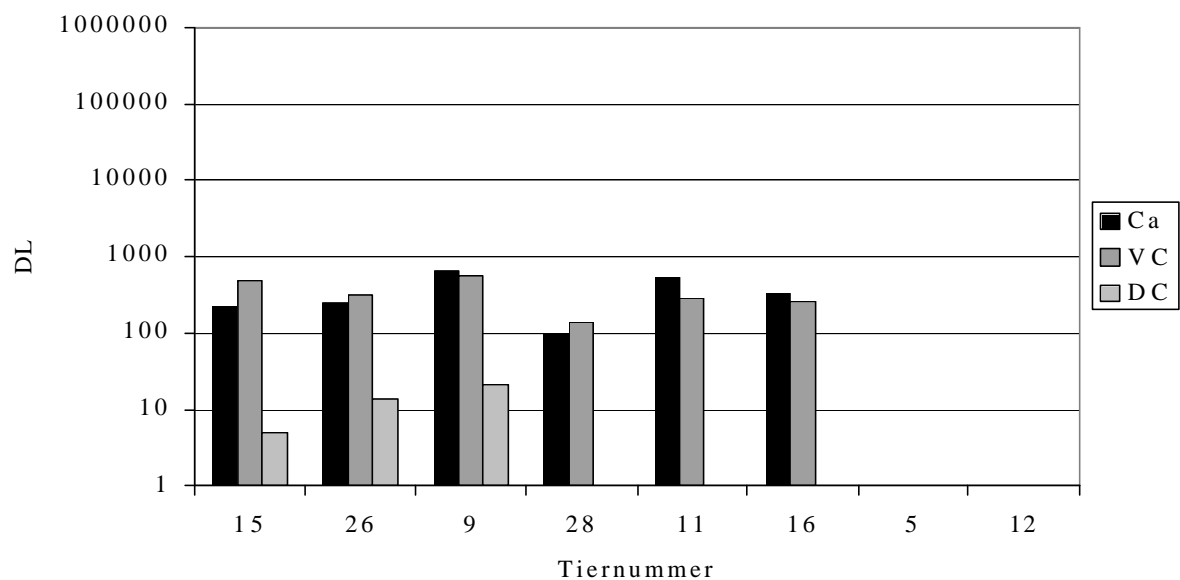


Abb. 4.51.: Anzahl der sich entwickelnden dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) in den einzelnen Dickdarmkompartimenten (Ca: Caecum, VC: ventrales Colon, DC: dorsales Colon) bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

4.3.3.2. Ergebnisse der Transilluminationsmethode

Bei den zwei nicht infizierten Ponys der Gruppe C-0 ließen sich mit der Transilluminationsmethode keine Cyathostomenlarven in der Dickdarmschleimhaut nachweisen.

Bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde bei der Transillumination im Vergleich zur Digestion unabhängig vom Infektionsgrad eine im Durchschnitt ungefähr dreimal größere Gesamtzahl von sich entwickelnden Larven gefunden (Abb. 4.52. und Tab. A.6.).

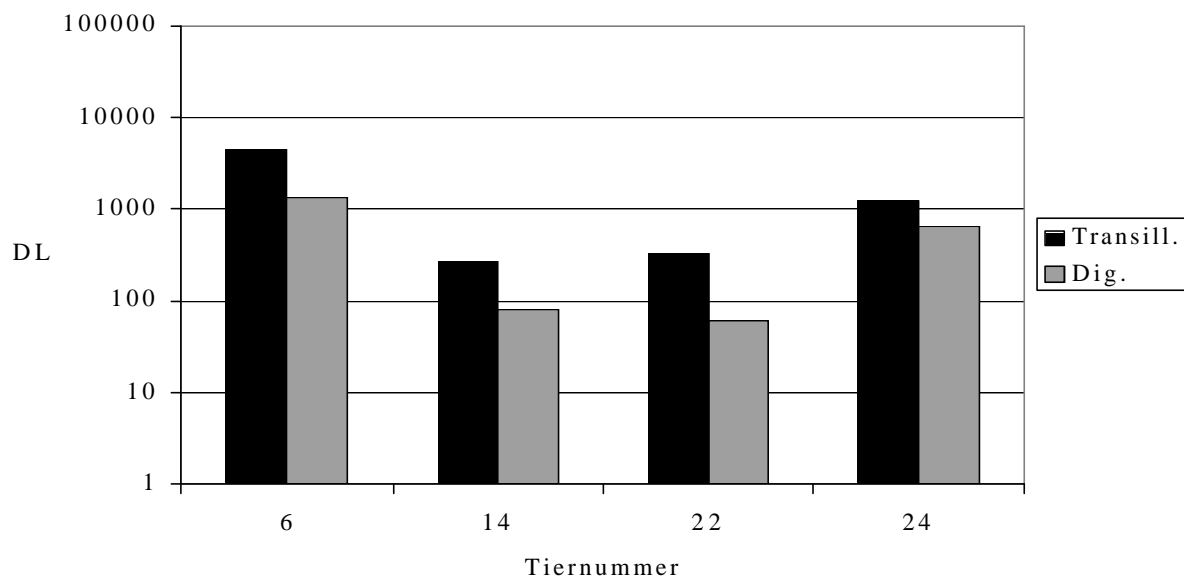


Abb. 4.52.: Vergleich der mit der Digestions- (Dig.) und mit der Transilluminationsmethode (Transill.) nachgewiesenen Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Im direkten Vergleich beider Verfahren zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der Larven auf die einzelnen Darmabschnitte. So überwog bei der Transillumination der Anteil sich entwickelnder Larven mit im Mittel festgestellten knapp 80 % im Caecum. Demgegenüber wurde bei der Digestion eine annähernd gleiche Verteilung auf Caecum und ventrales Colon festgestellt. Bei einzelnen Tieren konnte der Anteil im ventralen Colon auch überwiegen. Während mittels Transillumination im dorsalen Colon keine Larven gefunden wurden, lag der mittels Digestion erfasste Anteil zwischen 0 und knapp 14 % (Abb. 4.53. - Abb. 4.55. und Tab. A.6.).

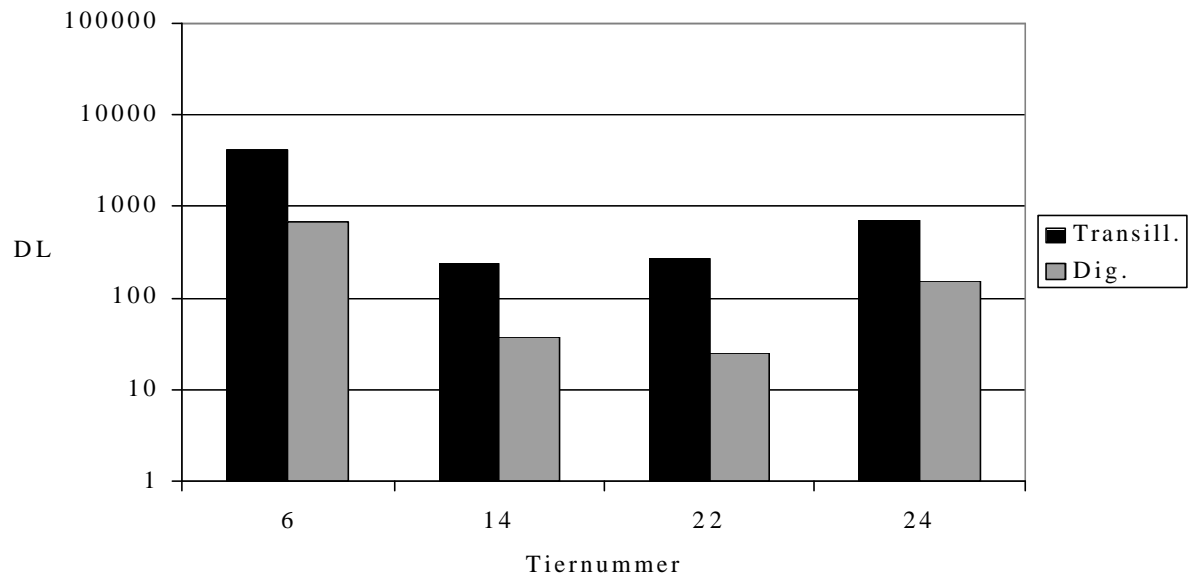


Abb. 4.53.: Vergleich der mit der Digestions- (Dig.) und mit der Transilluminationmethode (Transill.) nachgewiesenen Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) im Caecum bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

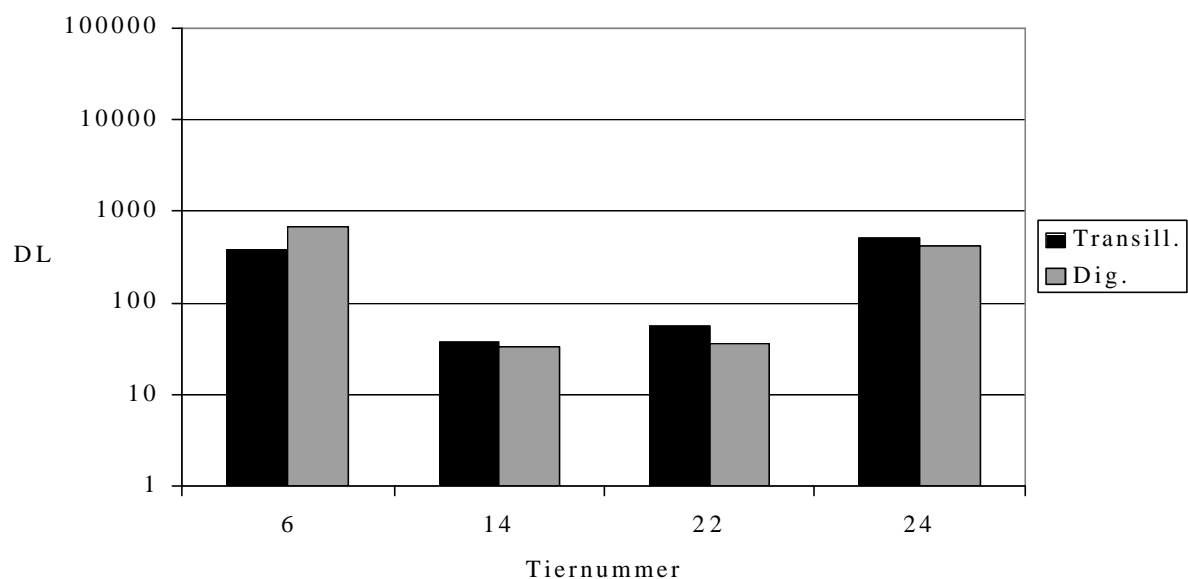


Abb. 4.54.: Vergleich der mit der Digestions- (Dig.) und mit der Transilluminationmethode (Transill.) nachgewiesenen Anzahl der sich entwickelnden dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) im ventralen Colon bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

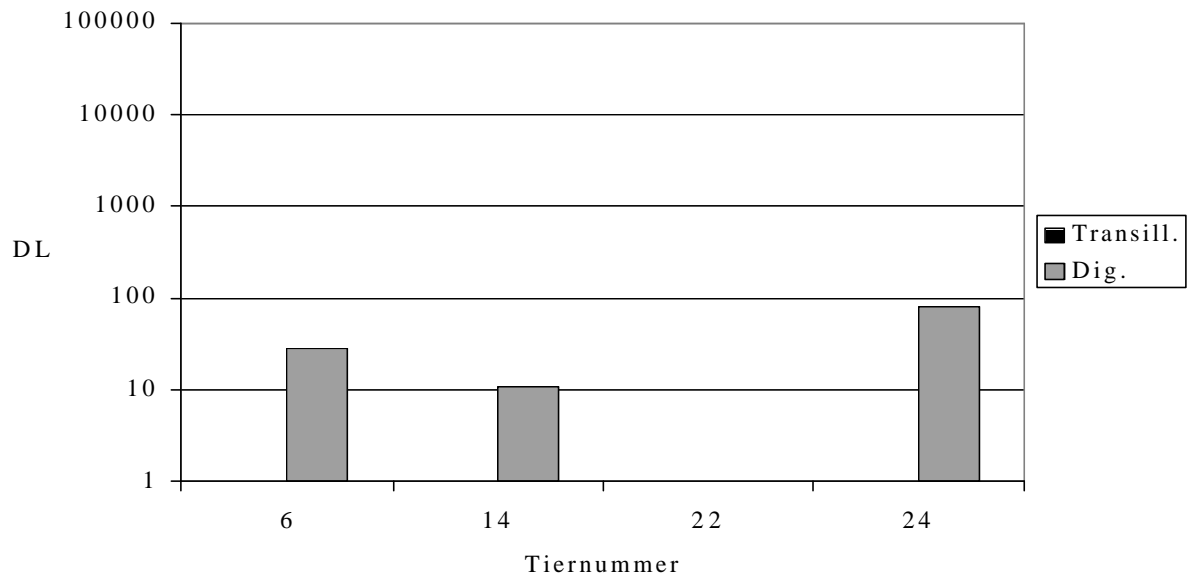


Abb. 4.55.: Mit der Digestionsmethode (Dig.) nachgewiesene Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) im dorsalen Colon bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I; mit der Transilluminationsmethode (Transill.) konnten in diesem Darmabschnitt keine DL nachgewiesen werden;

Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F wurden mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode in der Untergruppe F-2 im Mittel nur 9,4 % der sich entwickelnden Larven (DL) erfasst. In der Untergruppe F-4 waren es im Mittel 49,4 %, wobei dieses Ergebnis durch einen sehr hohen Anteil von 67,9 % bei Pony Nr. 8 bedingt wurde. In der Untergruppe F-6 überstieg der mittels Digestion ermittelte Anteil bei Pony Nr. 23 um 39,2 % den mittels Transillumination erfassten Anteil. Bei dem zweiten Pony dieser Untergruppe konnten mit keinem der Verfahren Larven nachgewiesen werden. In der Untergruppe F-14 wurden im Vergleich zur Transilluminationsmethode 0 % bzw. 18,5 % der Larven mit der Digestionsmethode erfasst (Abb. 4.56. und Tab. A.9.).

Bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M wurden mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode in der Untergruppe M-2 im Mittel 47,1 % der Larven erfasst, wobei dieses Ergebnis durch einen sehr hohen Anteil von 75,1 % bei Pony Nr. 15 bedingt wurden. In der Untergruppe M-4 waren es im Mittel 11,4 % und in der Untergruppe M-6 11,1 % der Larven, die mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode erfasst wurden. In der Untergruppe M-14 konnten mit keinem der Verfahren Larven nachgewiesen werden (Abb. 4.57. und Tab. A.10.).

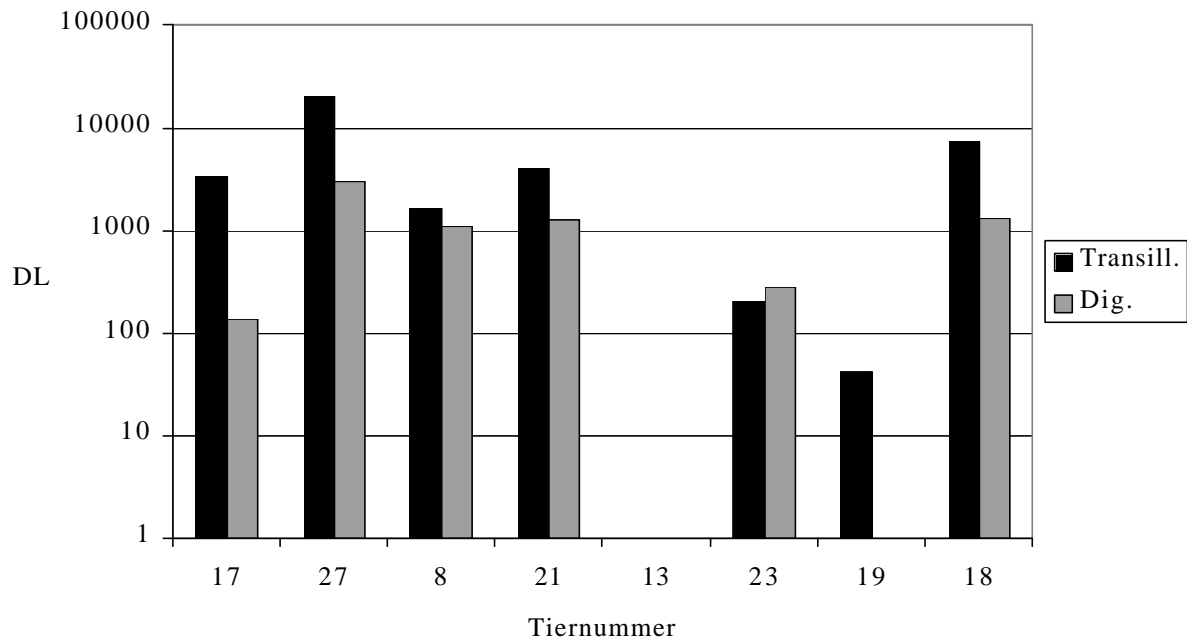


Abb. 4.56.: Vergleich der mit der Digestions- (Dig.) und mit der Transilluminationmethode (Transill.) nachgewiesenen Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Cyathostomenlarven (DL) bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

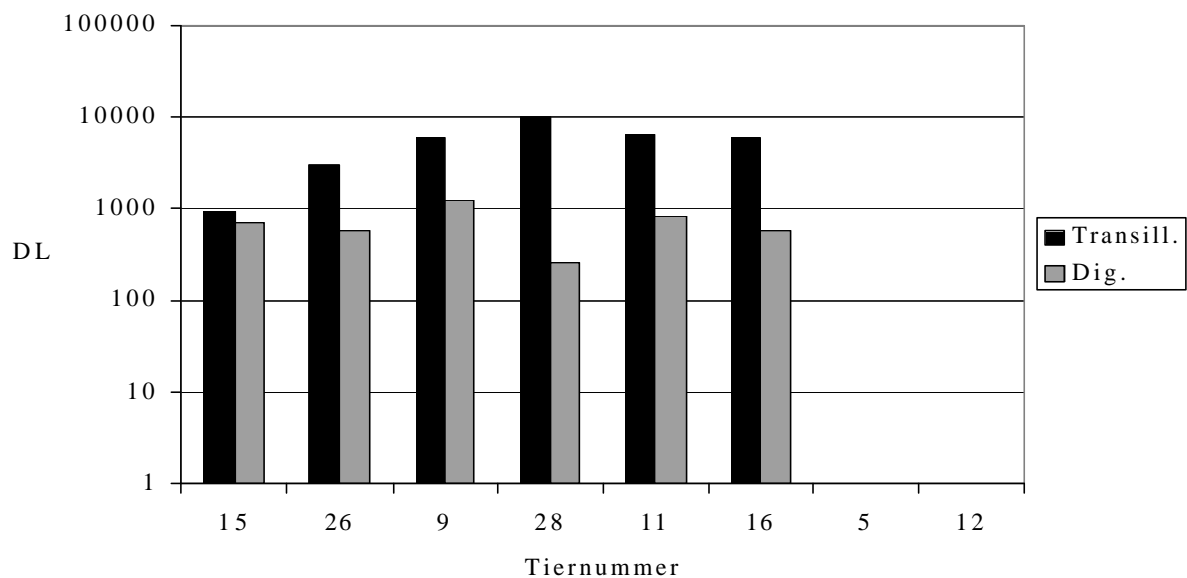


Abb. 4.57.: Vergleich der mit der Digestions- (Dig.) und mit der Transilluminationmethode (Transill.) nachgewiesenen Anzahl der sich entwickelnden späten dritten und vierten Larven (DL) bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Fazit:

Im Gegensatz zu den Ponys der Kontrollgruppe C-0 ließ sich bei allen Ponys der Gruppen C-I, F und M eine Cyathostomeninfektion nachweisen. Die Infektionsraten der Ponys waren in Anbetracht von 2.653 Exemplaren bei einem unbehandelten Kontrolltier und 215.056 Exemplaren bei einem Pony zwei Tage nach Behandlung mit Fenbendazol jedoch sehr unterschiedlich und gleichzeitig bei einem Teil der Ponys nur sehr gering. Darüber hinaus lagen bei einem Teil der Tiere Mischinfektionen mit anderen Nematoden vor.

Bei den Ponys der Kontrollgruppe C-I wurden 14 Cyathostominae-Arten aus den drei Gattungen *Cyathostomum*, *Cylicocycclus* und *Cylicostephanus* isoliert, wobei die häufigsten Cyathostomenarten auch in den höchsten Befallsintensitäten vorkamen. Die luminalen Stadien befanden sich zum überwiegenden Anteil im ventralen Colon. Die Cyathostomenbürde bestand bei drei von vier Tieren zu mindestens 85 % und im Gruppenmittel zu 65 % aus mukosalen Cyathostomenlarven. Davon waren mindestens 85 % und im Gruppenmittel 95 % frühe dritte Larvenstadien. Die Cyathostomenlarven verteilten sich annähernd gleichmäßig auf Caecum und ventrales Colon, während sich nur ein kleiner Teil im dorsalen Colon befand. In Bezug auf sich entwickelnde Larvenstadien wurden mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode im Mittel nur ein Drittel der Larven gezählt. Bei den Kontrollponys der Gruppe C-I wies das Pony mit der größten Cyathostomenbürde auch die höchste Eiausscheidung auf. Umgekehrt wurde bei dem Pony mit der kleinsten Cyathostomenbürde auch die geringste Eiausscheidung beobachtet.

Bei den behandelten Ponys der Gruppen F und M bestand die Cyathostomenpopulation bei 12 von 16 Tieren zu 100 % aus mukosalen Cyathostomenlarven. Bei den verbleibenden 4 Tieren lag der Anteil mukosaler Stadien mit einer Ausnahme bei mindestens 99 %. Der Anteil der EL3 lag bei mindestens 80 %. In Analogie zu den Kontrolltieren der Gruppe C-0 wurde nur ein kleiner Anteil der Cyathostomenlarven im dorsalen Colon gefunden. Der überwiegende Anteil befand sich im Caecum und im ventralen Colon. Mit wachsendem Abstand zur Behandlung wurden sowohl in der Gruppe F (mit einer Ausnahme) als auch in der Gruppe M weniger Exemplare gefunden, so daß die Cyathostomenbürde 14 Tage nach Behandlungsende bei drei von vier behandelten Tieren zwischen 115 und 397 Exemplaren lag. Die mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode nachgewiesene Larvenanzahl nahm bei den Fenbendazol-behandelten Ponys mit wachsendem Abstand zur Behandlung zu, bis sie in der Untergruppe F-6 den mittels Transillumination erfassten Anteil um knapp 40 % überstieg.

4.4. Histologische Befunde

Bei den nicht behandelten Kontrollponys der Gruppe C-I wurden im Rahmen der histologischen Untersuchung der Caecumschleimhaut insgesamt 30 Strongylistenlarven gefunden, wobei die mit Abstand größte Larvendichte bei den Ponys Nr. 6 und 24 auftrat, was mit dem Umfang ihrer mittels Digestionsmethode und Transilluminationsmethode erfassten Cyathostomenbürden korrelierte. Es handelte sich zu 13,3 % um dritte und zu 86,7 % um vierte Larven (Tab. 4.5.). Diese vierten Larven waren regelmäßig von einer homogenen dünnen Kapsel aus eosinophilem Material umgeben (Abb. 4.70. und 4.71.) und befanden sich zu 92,3 % in der Tela submucosa (Tab. 4.5.). An die Kapsel dieser submukösen vierten Larven schlossen sich in 87,4 % der Fälle mehrere Lagen aus Makrophagen an, die von Fibroblasten und Gefäßen durchsetzt wurden (Abb. 4.70. und 4.71.). Das Ausmaß der zellulären Infiltration korrelierte dabei mit der Larvengröße. Da Makrophagen den überwiegenden Zelltyp darstellten, handelte es sich der Definition nach um ein Granulom, das damit die dominierende Entzündungsform bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I darstellte. Durch Verdrängung des umgebenden Gewebes entstand um einige dieser vierten Larven der Eindruck einer Pseudokapsel sowie der peripheren Anhäufung von eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und Mastzellen, die im Gegensatz zu den mit dicht gepackten Granula ausgestatteten Zellen der nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 feingranuliert erschienen. Eine Kapselbildung durch Zubildung von Bindegewebsfasern konnte bei den Ponys der Gruppe C-I nur andeutungsweise beobachtet werden. Die Tela submucosa war auf Höhe der darin liegenden vierten Larven deutlich verbreitert. Die über den Larven liegende Tela mucosa zeigte regelmäßig eine Hyperplasie und Hypertrophie der Becherzellen bei einer abschnittsweise erhöhten Dichte an eosinophilen Granulozyten (Abb. 4.70. und 4.71.).

Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F wurden insgesamt 90 Larven gefunden, wobei es sich bei 37,8 % um dritte Larven handelte, die ausschließlich in der Tela mucosa lagen (Tab. 4.5.). Die größte Dichte an dritten Larven wurde dabei bei dem Pony Nr. 27 der Untergruppe F-2 und dem Pony Nr. 18 der Untergruppe F-14 gefunden, was mit dem Umfang ihrer mittels Digestionsmethode bestimmten Cyathostomenbürde korrelierte. Die zahlenmäßig dominierenden vierten Larven lagen zu 67,9 % in der Submukosa (Tab. 4.5.) und wurden analog zu Gruppe C-I regelmäßig von einer dünnen Schicht aus homogenem eosinophilem Material umgeben. Um diese submukösen vierten Larven wurden Entzündungsreaktionen von unterschiedlicher Quantität und Qualität beobachtet, die sich deutlich von dem bei der Gruppe C-I beschriebenen Granulom unterschieden. Während bei dieser Gruppe der dominierende Zelltyp Makrophagen waren, konnte man innerhalb der

Gruppe F eine von Untergruppe zu Untergruppe zunehmende Infiltration mit Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten beobachten (Abb. 4.72. und 4.73.). Die Granulozyten waren dabei in den Entzündungsherden mehr zentral und die Lymphozyten mehr peripher anzutreffen. Immunhistologisch wurde eine quantitative Dominanz der T-Zellen gegenüber den B-Zellen festgestellt (Abb. 4.86.1. bis Abb. 4.88.2.). Die T-Zellen traten dabei zwei Tage nach Ende der anthelminthischen Medikation zunächst ringförmig um die Larven auf. Mit zunehmendem Abstand zur Behandlung und bei gleichzeitiger Zunahme der lymphozytären Infiltration waren sie dann diffus um die Larven nachweisbar (Abb. 4.86.1. bis Abb. 4.88.1.). Zusätzlich fanden sich Fibroblasten in unterschiedlichem Ausmaß. Die Ausbildung einer dünnen bindegewebigen Kapsel war bei 80 % der Larven nicht bzw. nur andeutungsweise und bei 20 % der Larven gut zu erkennen. In Nachbarschaft der Larven traten teilweise kleine Blutungsherde auf (Abb. 4.79.). In den Untergruppen F-4, F-6 und F-14 konnte eine Annäherung einzelner Larven an die Tela mucosa beobachtet werden, die dann in zunehmenden Maße in den Entzündungsherd miteinbezogen wurde. Neben einer Vorwölbung der Lamina muscularis mucosae und einer verstärkten Infiltration der gesamten Lamina propria mit Entzündungszellen (Abb. 4.78. und 4.79.) kam es zu einer vollständigen Zerstörung des Epithels, die von einer massiven Infiltration der Lamina propria mit eosinophilen Granulozyten und der Ansammlung von eosinophilem Exsudat begleitet wurde (Abb. 4.74. und 4.75.). Das Ausmaß der Abweichung von Entzündungsumfang und –qualität von dem bei der unbehandelten Kontrollgruppe C-I beschriebenen Granulom wurde entsprechend Tab. 3.3. mit Punkten belegt. Die statistische Auswertung der für jede Untergruppe im Mittel berechneten Punktzahlen zeigte, dass die zunehmende Abweichung vom Granulom in der Gruppe F in den 14 Tagen nach Behandlung statistisch signifikant war (Abb. 4.64. und Tab. A.11 und A.12.).

Bei den infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M wurden insgesamt 60 Larven gefunden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Digestion und Transillumination wurden bei Pony Nr. 15 die größten Larvenzahlen gefunden, während bei den Ponys der Untergruppe M-14 keine Larven in den histologischen Schnitten der Caecumschleimhaut zu sehen waren. Zu 55 % handelte es sich um vierte Larven, die sich zu 81,8 % in der Tela submucosa aufhielten (Tab. 4.5.). Über 90 % dieser vierten Larven waren analog zu der unbehandelten Kontrollgruppe C-I von einem Granulom umgeben (Abb. 4.80. und 4.81.), das damit auch in dieser Gruppe die überwiegende Entzündungsform darstellte. In 7,4 % der Fälle zeigte sich eine geringgradige Infiltration mit Lymphozyten bzw. neutrophilen Granulozyten. Die in der Gruppe M für Entzündungsquantität und –qualität im Mittel

vergebenen Punktzahlen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem 14-tägigen Zeitraum nach Behandlung (Tab. A.11 und A.12.). Sie unterschieden sich allerdings signifikant von den im Mittel vergebenen Punktzahlen der Gruppe F (Abb. 4.64. und Tab. A.13.).

Tab. 4.5.: Anzahl und Lokalisation der in den histologischen Schnitten der Caecumschleimhaut gefundenen Cyathostomenlarven in den Gruppen C-I, F und M

Gruppe	Unter- gruppe	Tier- Nr.	L3 gefunden in			L4 gefunden in			L3 + L4
			Mukosa	Sub- mukosa	gesamt	Mukosa	Sub- mukosa	gesamt	
F	F-2	17	1	0	1	2	12	14	15
		27	17	0	17	8	4	12	29
	F-4	8	0	0	0	2	6	8	8
		21	2	0	2	3	9	12	14
	F-6	13	0	0	0	1	0	1	1
		23	0	0	0	0	4	4	4
	F-14	18	14	0	14	2	2	4	18
		19	0	0	0	0	1	1	1
M	M-2	15	9	2	11	1	8	9	20
		26	2	0	2	1	1	2	4
	M-4	9	3	0	3	0	5	5	8
		28	2	4	6	1	9	10	16
	M-6	11	3	0	3	1	1	2	5
		16	2	0	2	2	3	5	7
	M-14	5	0	0	0	0	0	0	0
		12	0	0	0	0	0	0	0
C-I		6	2	1	3	0	9	9	12
		14	0	0	0	1	2	3	3
		22	0	0	0	0	3	3	3
		24	1	0	1	1	10	11	12

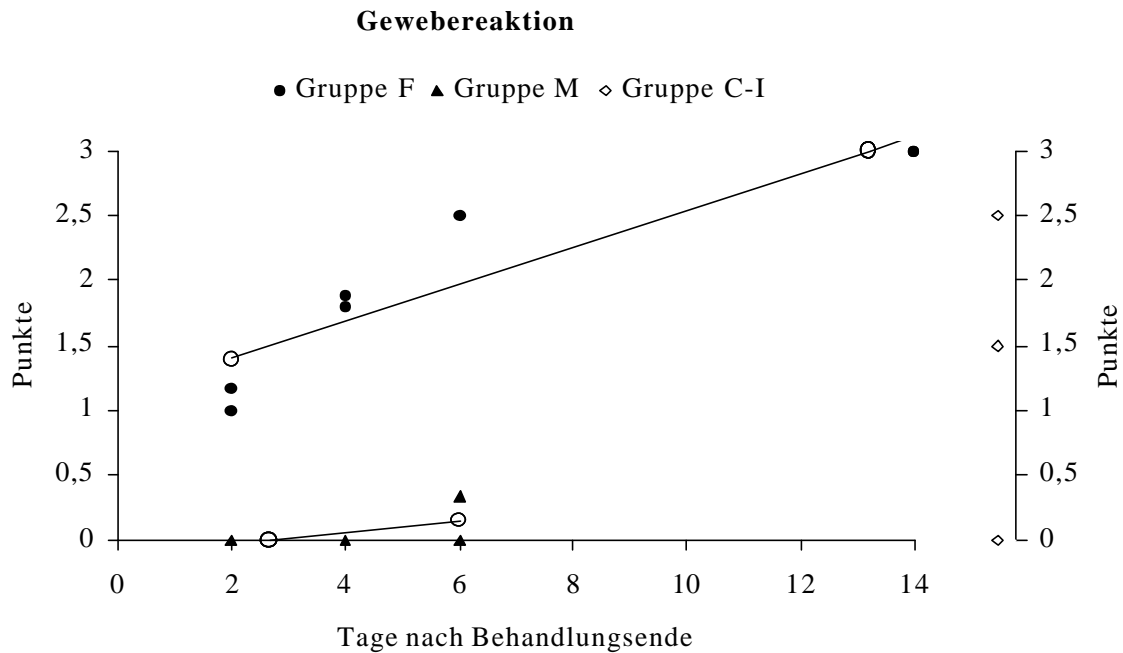


Abb. 4.64.: Verlauf der anhand einer Punkteskala bewerteten Gewebereaktion in der Fenbendazol-behandelten Gruppe F und der Moxidectin-behandelten Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Die Bewertung der Gewebereaktion bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde am Ende des Diagramms angeführt.

Bei der unter Verwendung des Scoring-Systems vorgenommenen Beurteilung des Erhaltungszustandes der vierten Cyathostomenlarven in der Schleimhaut wurden 93,4 % der bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I gefundenen Larven als morphologisch intakt angesehen (Abb. 4.70., Abb. 4.71. und Tab. A.11.). Demgegenüber wurde bei der Gruppe F ein von Untergruppe zu Untergruppe zunehmender Larvenanteil als defekt bewertet (Tab. A.11.). Die die Larven ursprünglich umgebende homogene eosinophile Kapsel verschwand, so dass die einwandernden Entzündungszellen direkt der Cuticula anhafteten (Abb. 4.76. und 4.77.) und diese ein zerfranstes Erscheinungsbild bekam. Hypodermis, Muskulatur und Darm zeigten vakuolige Strukturen und verblassten zunehmend bis ihre Strukturen nur noch andeutungsweise zu erkennen waren (Abb. 4.76. bis 4.79.).

Das Ausmaß der Abweichung der Larvenmorphologie von der bei der unbehandelten Kontrollgruppe C-I beobachteten Struktur wurde entsprechend Tab. 3.2. mit Punkten belegt. Die statistische Auswertung der für jede Untergruppe im Mittel berechneten Punktzahlen zeigte, dass die Zunahme des morphologischen Schadens sowohl in Hinblick auf die einzelnen Strukturen als auch auf die Gesamtbeurteilung der Larven in der Gruppe F in den 14 Tagen nach Behandlung statistisch signifikant war (Abb. 4.65. – Abb. 4.69. und Tab. A.12.). In der Gruppe M waren alle Larven nach Einordnung in das Scoring-System in einem guten Erhaltungszustand (Abb. 4.80. und Tab. A.11.). Es befand sich lediglich in den Darmzellen einiger Larven (ca. 20 %) ein sich rötlich-braun anfärbender, granulierter Inhalt

(Abb. 4.81.). Die für die Larvenmorphologie in der Gruppe M im Mittel vergebenen Punktzahlen zeigten in den 14 Tagen nach Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tab. A.12.). Sie unterschieden sich allerdings statistisch signifikant von den im Mittel vergebenen Punktzahlen der Gruppe F (Abb. 4.65. – Abb. 4.69. und Tab. A.13.).

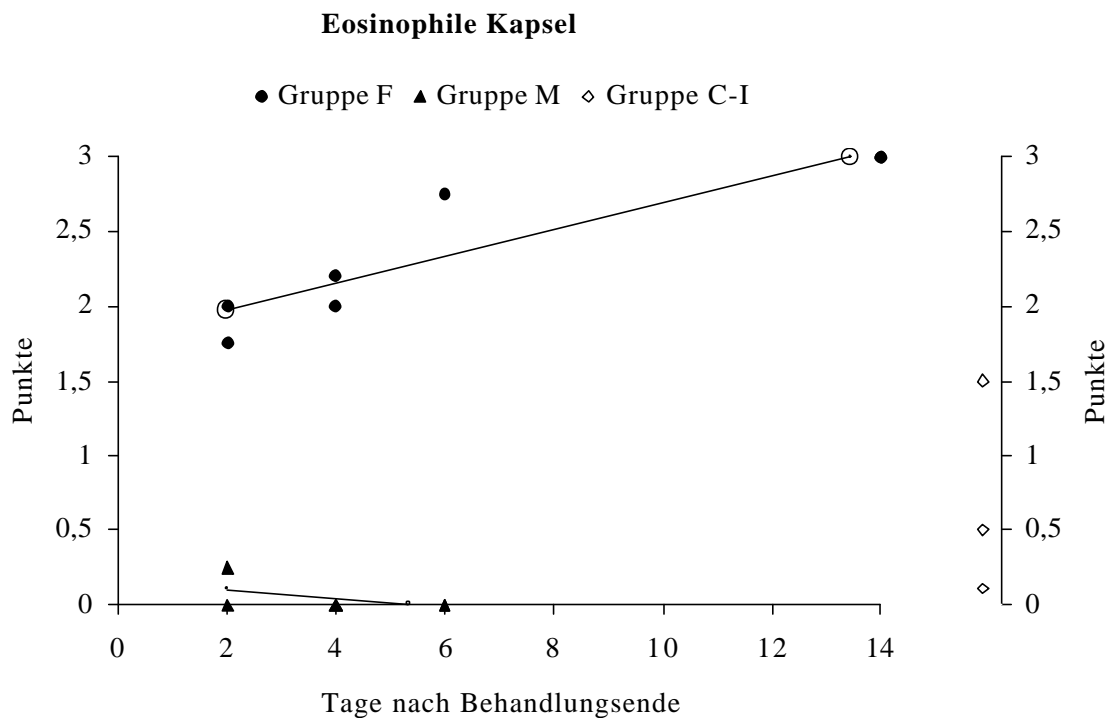


Abb. 4.65.: Verlauf des anhand einer Punkteskala bewerteten Zustandes der um die Larven auftretenden homogenen eosinophilen Kapsel bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Die Bewertung der eosinophilen Kapsel bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde am Ende des Diagramms angeführt.

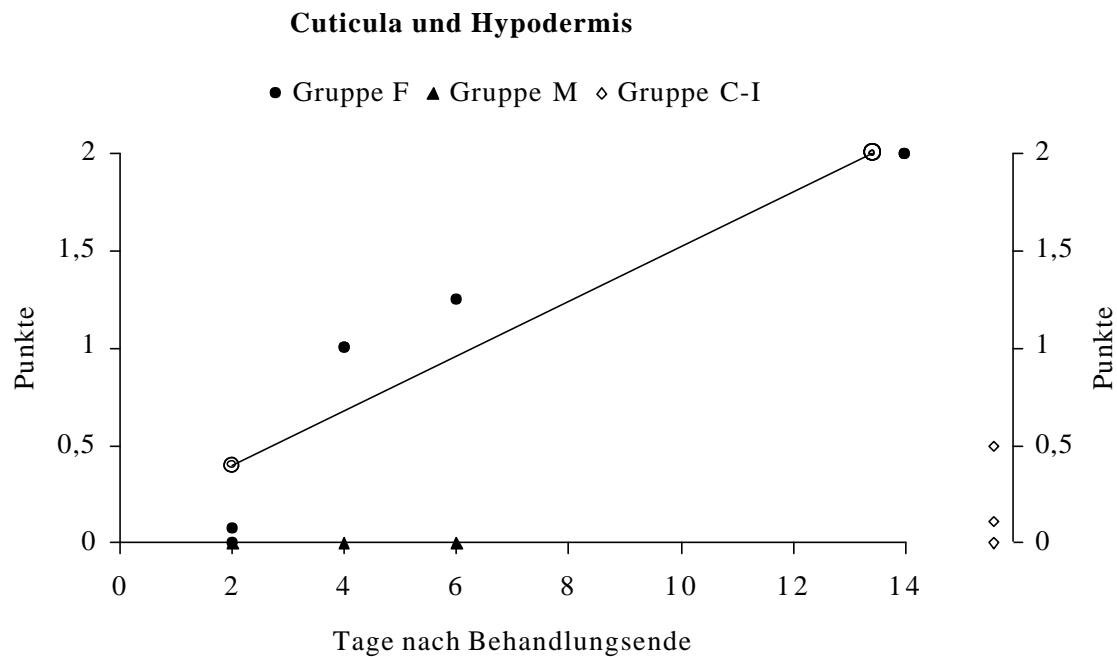


Abb. 4.66.: Verlauf des anhand einer Punkteskala bewerteten Zustandes von Larvencuticula und Hypodermis bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Zum Gruppenvergleich wird die Bewertung der Cuticula bei den unbehandelten Ponys der Gruppe C-I am Ende des Diagramms angeführt.

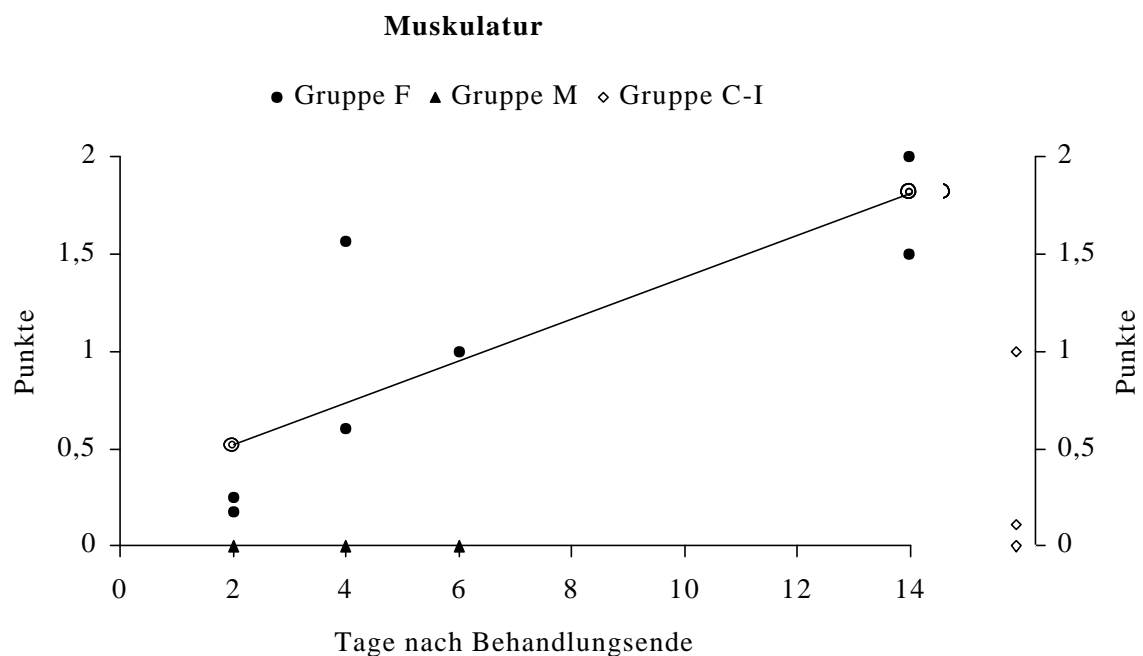


Abb. 4.67.: Verlauf des anhand einer Punkteskala bewerteten Zustandes der Muskulatur bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Die Bewertung von Hypodermis und Muskulatur bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde am Ende des Diagramms angeführt.

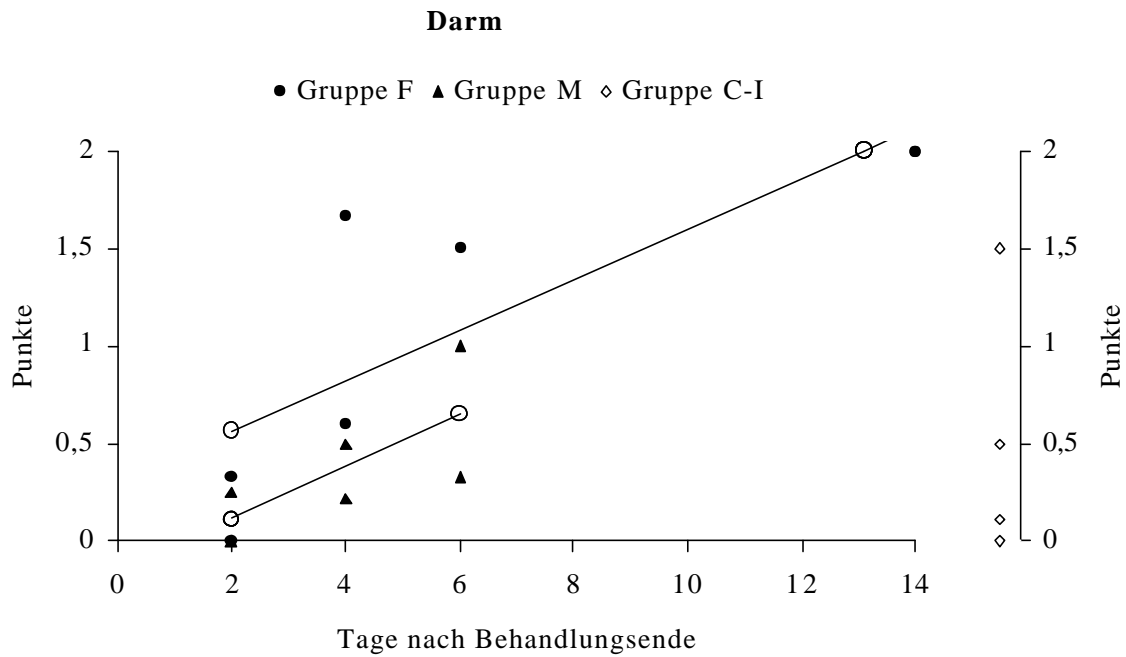


Abb. 4.68.: Verlauf des anhand einer Punkteskala bewerteten Zustandes des Darmrohres bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Die Bewertung des Darmrohres bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde am Ende des Diagramms angeführt.

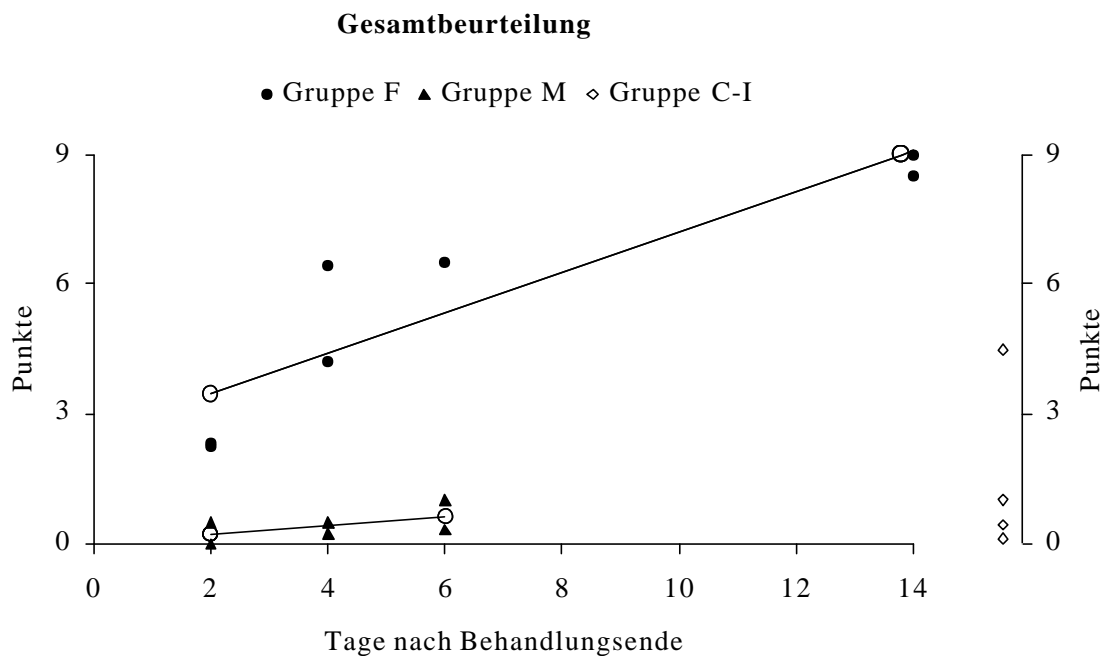


Abb. 4.69.: Verlauf des unter Ermittlung der Punktsomme bewerteten Gesamtzustandes der Larven bei den Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsende. Die Gesamtbeurteilung der Larven bei den infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I wurde am Ende des Diagramms angeführt.

In der Gruppe C-I lagen nur zwei der insgesamt 26 gefundenen vierten Larven (7,7 %) in der Lamina propria mucosae. Beide Larven wurden hier von zahlreichen Granulozyten umgeben, wobei es sich bei einer der Larven um eosinophile Granulozyten und bei der anderen Larve um neutrophile Granulozyten handelte. Ein defektes Oberflächenepithel mit aufliegender Bakterienmasse deutete auf einen Durchbruch der Larven hin. In der Gruppe M lagen 6 der insgesamt 33 gefundenen vierten Larven in der Lamina propria mucosae (18,2 %), wobei sich um diese Larven keine Reaktion des Gewebes nachweisen ließ. In der Gruppe F lagen 18 der insgesamt 56 gefundenen vierten Larven in der Lamina propria mucosae (32,1 %), wobei sich bei zwei Drittel dieser Larven keine und bei einem Drittel nur wenige Entzündungszellen (v.a. Makrophagen und Fibroblasten, selten Granulozyten) in ihrer unmittelbaren Umgebung befanden (Abb. 4.84. und Abb. 4.85.). Dieser Befund traf auch dann zu, wenn bei dem gleichen Tier um vierte Larven in der Submucosa eine starke Infiltration mit Lymphozyten und Granulozyten festgestellt werden konnte. In den 14 Tagen nach Behandlung konnte keine Veränderung der Entzündungsquantität bzw. -qualität um diese in der Lamina propria mucosae liegenden vierten Larven beobachtet werden. Darüber hinaus erschienen sie alle morphologisch unversehrt.

In den Gruppen C-I und M lagen ca. 75 % und in der Gruppe F alle dritten Larven in der Lamina propria (vgl. Tab. 4.5.). Sie wurden hier entweder von wenigen Makrophagen, Fibroblasten oder Lymphozyten umgeben oder lagen reaktionslos im Gewebe (Abb. 4.82. und 4.83.). In der Tela submucosa bildete sich um diese dritten Larven regelmäßig ein kleines Granulom aus vorwiegend Makrophagen. Es konnte in Hinblick auf die Entzündungsqualität und -quantität weder ein Unterschied zu der unbehandelten Kontrollgruppe C-I noch eine Veränderung der Gewebereaktion in den 14 Tagen nach Behandlung festgestellt werden.

Außer den Larven der kleinen Strongylyden traten bei allen infizierten Gruppen mit diesen assoziierte Veränderungen auf. Hierzu zählten Geschwüre in Form von kraterartigen Epitheldefekten, die von einer deutlichen Zellinfiltration in der Lamina propria und der Submucosa unterlagert wurden. In unmittelbarer Nähe des defekten Epithels traten in der Regel einige bis mehrere neutrophile Granulozyten und vermehrt Fibroblasten auf, während in den tieferen Gewebsschichten Makrophagen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten dominierten. Darüber hinaus waren mehrere bis zahlreiche einsprossende Gefäße zu sehen. Tendenziell befanden sich die Makrophagen in diesen Herden vermehrt zentral und die Lymphozyten vermehrt peripher. Immunhistologisch wurde bei diesen Veränderungen eine quantitative Dominanz der T-Zellen gegenüber den B-Zellen festgestellt. Vergleichbare Herde

aus Makrophagen, Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Fibroblasten traten auch bei intakter Lamina propria oder unter reepithelisiertem Epithel in der Submucosa auf.

Neben diesen lokalisierten Veränderungen lag bei allen infizierten Gruppen eine generalisierte Zunahme der eosinophilen Granulozyten im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys vor, die sowohl in der Lamina propria als auch in der Submucosa nachzuweisen war. In der Gruppe C-I war die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 mehr als verdoppelt, wobei besonders die stark infizierten Ponys Nr. 6 und 24 eine Zunahme dieser Zellen zeigten (Tab. 4.6.). Darüber hinaus ließen sich bei den infizierten im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys im Mittel ca. dreimal so viele Mastzellen nachweisen. Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys nahm in den Untergruppen F-4 und F-6 die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 um mehr als das zweifache zu. Gleichzeitig war in diesen beiden Untergruppen die semiquantitativ beurteilte Zahl der Mastzellen mehr als dreimal so hoch als in den Kontrollen (Tab. 4.6.). In der Gruppe M wurden Mucosa und Submucosa im Vergleich zu den nicht infizierten Tieren im Mittel mit ca. der doppelten Zahl an eosinophilen Granulozyten infiltriert. Die Infiltration mit Mastzellen war mit Ausnahme der Ponys Nr. 15 und 12 auf das zwei- bis dreifache erhöht (Tab. 4.6.).

In der Tela submucosa traten bei den infizierten im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys vermehrt lockere Ansammlungen von Lymphozyten auf, die sich im Rahmen der Immunhistologie als T-Lymphozyten identifizieren ließen. Die in der Tela submucosa vermehrt auftretenden submukösen Lymphfollikel zeigten eine perifollikuläre Hyperplasie von T-Lymphozyten (Abb. 4.70.), die regelmäßig in der Follikelrandzone auftrat. In der Gruppe F war die Submucosa verbreitert, verstärkt vaskularisiert und die Schleimhaut lag zum Teil in deutlichen Falten, wobei das Ausmaß dieser Veränderungen mit der Dichte und dem Umfang der um die Larven auftretenden lokalen Gewebereaktion korrelierte. In den Gruppen C-I und M fehlten weitere generalisierte Anzeichen einer Darmentzündung.

Tab. 4.6.: Semiquantitativ beurteilte mittlere Anzahl der eosinophilen Granulozyten und der Mastzellen in der Caecumschleimhaut der nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0, der infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I, der infizierten, Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F und der infizierten, Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Gruppe	Unter- gruppe	Tier- Nr.	Eosinoph. Granulozyten	Mastzellen	Eosinophile Granulozyten: 0,5 = < 25 / Gesichtsfeld 400 1 = 25 – 50 / Gesichtsfeld 400 2 = > 50 / Gesichtsfeld 400
C-0		2	0,5	0,5	
		3	0,5	0,5	
C-I		6	1,5 – 2	2	Mastzellen: 0,5 = < 10 / Gesichtsfeld 400 1 = < 20 / Gesichtsfeld 400 2 = < 35 / Gesichtsfeld 400 3 = > 35 / Gesichtsfeld 400
		14	1 – 1,5	3	
		22	1	3	
		24	2	2	
F	F-2	17	0,5	1	
		27	0,5 – 1	1	
	F-4	8	1 – 1,5	2	
		21	0,5 – 1	2	
	F-6	13	0,5 – 1	2	
		23	2	3	
	F-14	18	0,5	2	
		19	0,5	1	
M	M-2	15	0,5 – 1	0,5	
		26	0,5 – 1	2	
	M-4	9	1	2	
		28	1 – 1,5	1	
	M-6	11	0,5 – 1	3	
		16	0,5 – 1	1	
	M.14	5	1 – 2	3	
		12	1	0,5	

Im TUNEL-Verfahren ließen sich mit Ausnahme von Pony Nr. 18 der Untergruppe F-14 keine Apoptosen nachweisen. Bei dem genannten Tier waren unabhängig von dem Auftreten von Larven oder larvenassoziierten Veränderungen in einem eng umschriebenen Bereich Apoptosen von Zellen der Mukosa nachzuweisen.

Fazit:

Bei den unbehandelten Kontrollponys der Gruppe C-I wurden keine generalisierten, sondern nur lokale Reaktionen um die Larven beobachtet. Das Ausmaß der Gewebereaktion zeigte dabei einen Zusammenhang mit der Larvengröße, wobei um kleine dritte Larven keine oder eine nur geringgradige Reaktion beobachtet wurde, während die mit Abstand größten Reaktionen um vierte Larven in der Tela submucosa auftraten. Die Larven wurden regelmäßig von einem Granulom aus überwiegend Makrophagen umgeben und erschienen morphologisch intakt.

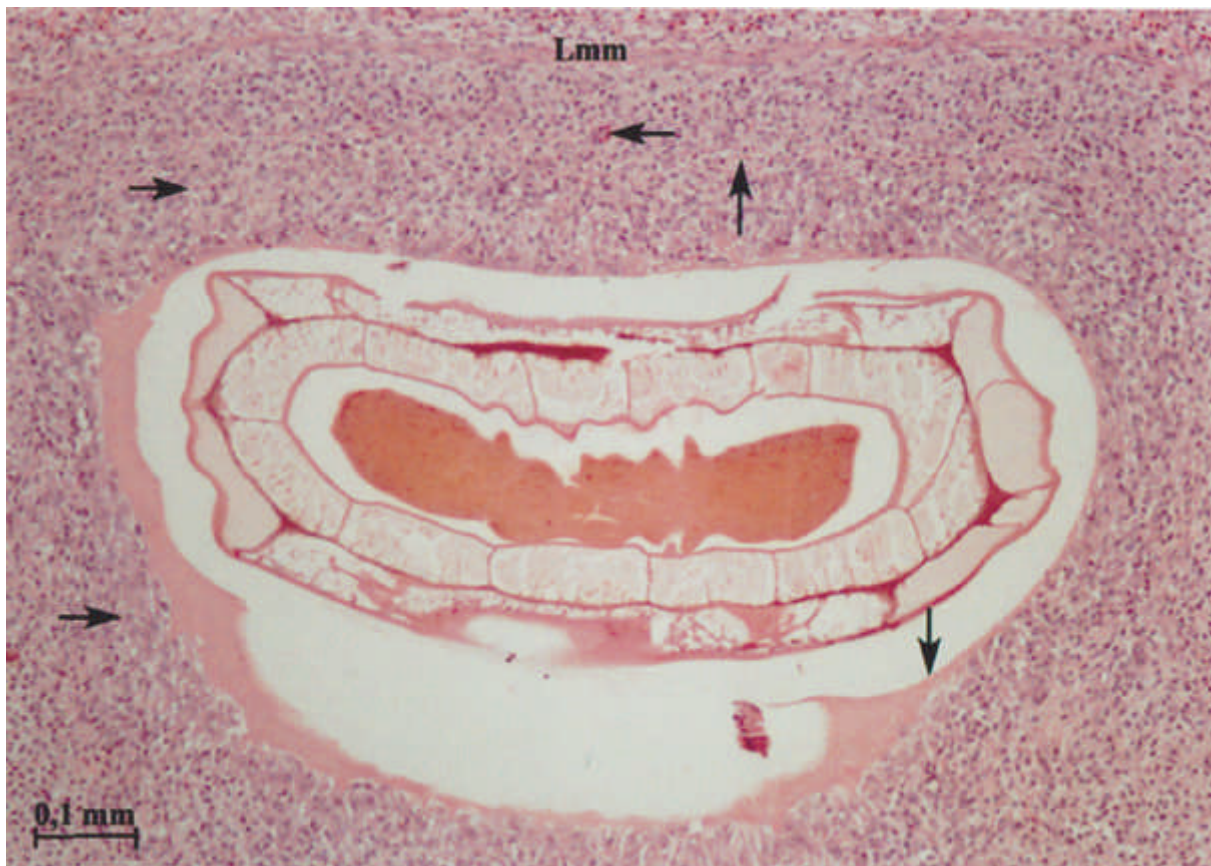
Während in der Gruppe M in Bezug auf die Larven und die sie umgebende Gewebereaktion vergleichbare Befunde bis zum 6. Tag nach Behandlung erhoben werden konnten, unterschieden sich die Befunde in der Gruppe F deutlich und vor allem mit wachsendem Abstand zur Behandlung auch in zunehmendem Ausmaß von den Befunden der Gruppe C-I. Durch die schon ab dem 2. Tag nach Behandlungsende auftretende Infiltration mit v.a. Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten kam es zum einen zu einer zunehmenden Abweichung vom typischen Granulom. Zum anderen erschienen die Larven mit Hinzutreten eosinophiler Granulozyten ab dem 4. Tag nach Behandlungsende mit wachsendem Abstand zur Medikation in zunehmendem Maße morphologisch defekt. Gleichzeitig wurde bei einem Teil dieser Larven eine Annäherung an das Epithel und ein Durchbruch durch das Epithel beobachtet. Dieser Vorgang war mit einer lokalen Blutfülle und entzündlichen Ödematisierung der Schleimhaut verbunden.

Im Rahmen der immunhistologischen Untersuchungen fiel ab dem 2. Tag nach Behandlungsende eine Ansammlung von T-Lymphozyten auf, die zu diesem frühen Zeitpunkt nach Behandlung deutlich gegenüber den B-Lymphozyten überwogen. An der Reaktion waren eosinophile Granulozyten und Mastzellen beteiligt, die bei den infizierten im Vergleich zu den nicht-infizierten Tieren bis zu 3mal häufiger auftraten. Ein Nachweis von Apoptosen bei Zellen des Parasiten nach anthelminthischer Behandlung gelang nicht.

**Abb. 4.70.**

Pony Nr. 24, Gruppe C-I

Für die infizierten, unbehandelten Ponys der Gruppe C-I typisches Granulom aus überwiegend Makrophagen um eine vierte Larve (L4) in der Tela submucosa (Tsm), die an dieser Stelle deutlich verbreitert ist. Die in den Lieberkühnschen Krypten der Tela mucosa (Tm) liegenden Becherzellen zeigen eine deutliche Hypertrophie und Hyperplasie (→); im Bereich der Lymphfollikel (Lf) fällt eine perifollikuläre lymphatische Hyperplasie aus (↓).

**Abb. 4.71.** (Ausschnitt aus Abb. 4.70.)

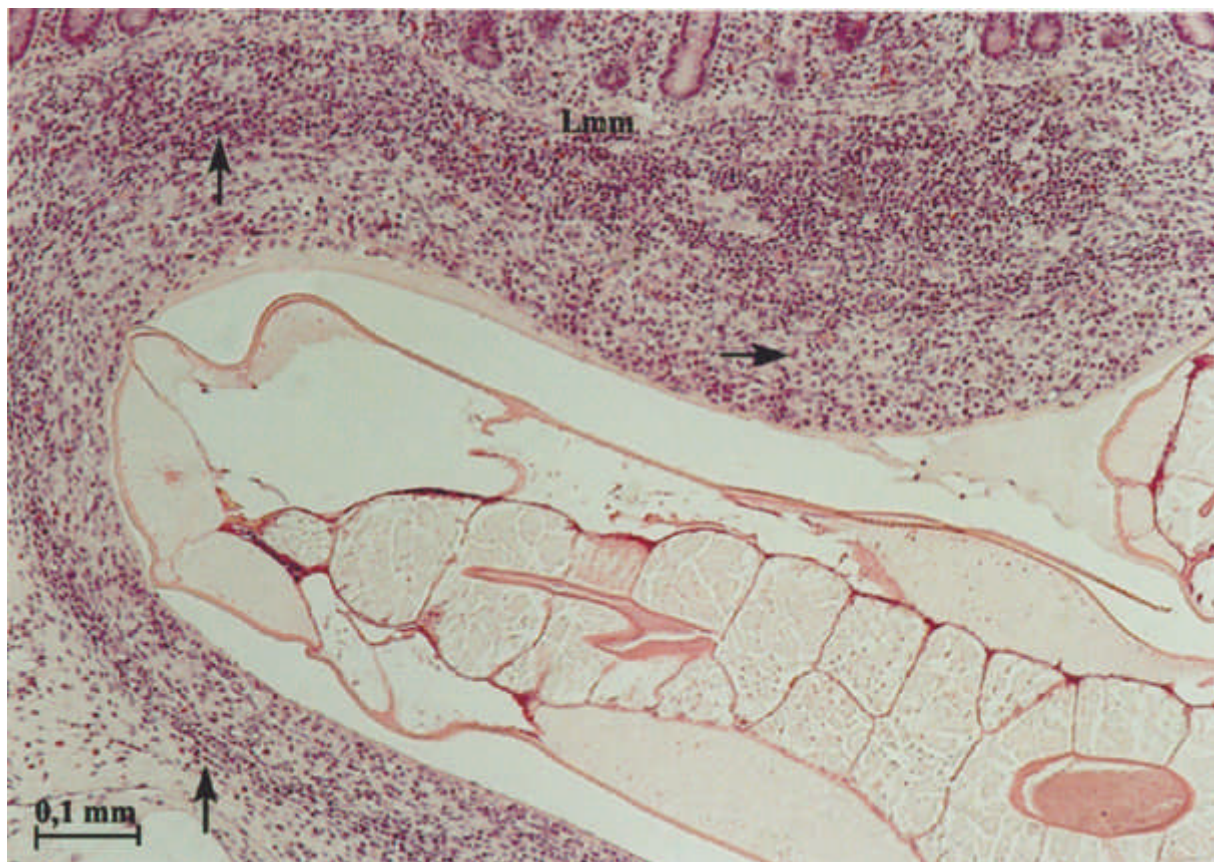
Pony Nr. 24, Gruppe C-I

An die morphologisch intakte vierte Larve, die dicht unter der Lamina muscularis mucosae (Lmm) liegt, schließt sich nach außen eine dünne Schicht aus homogenem eosinophilem Material an (↓), der mehrere Schichten aus Makrophagen (→) folgen, die von feinen Bindegewebszügen (↑) und Gefäßen (←) durchsetzt werden.

**Abb. 4.72.**

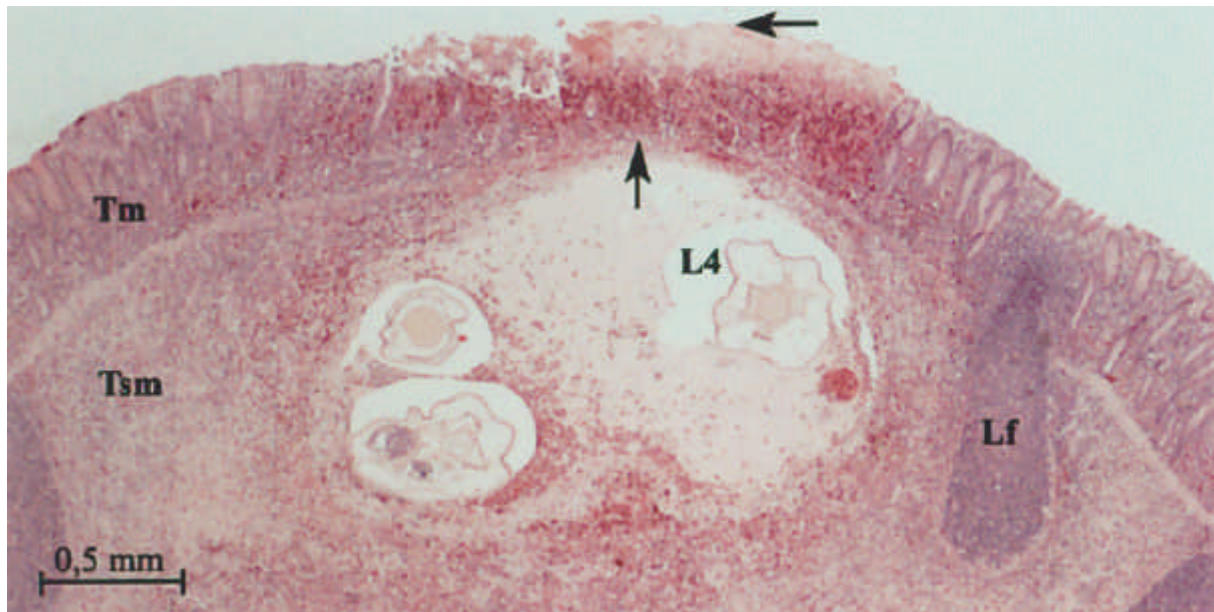
Pony Nr. 17, Untergruppe F-2

Um die in der Tela submucosa (Tsm) liegende, morphologisch intakte vierte Larve (L4) zeigt sich 2 Tage nach Behandlung mit Fenbendazol eine periphere, ringförmige Infiltration mit Lymphozyten (↓).

**Abb. 4.73.** (Ausschnitt aus Abb. 4.72.)

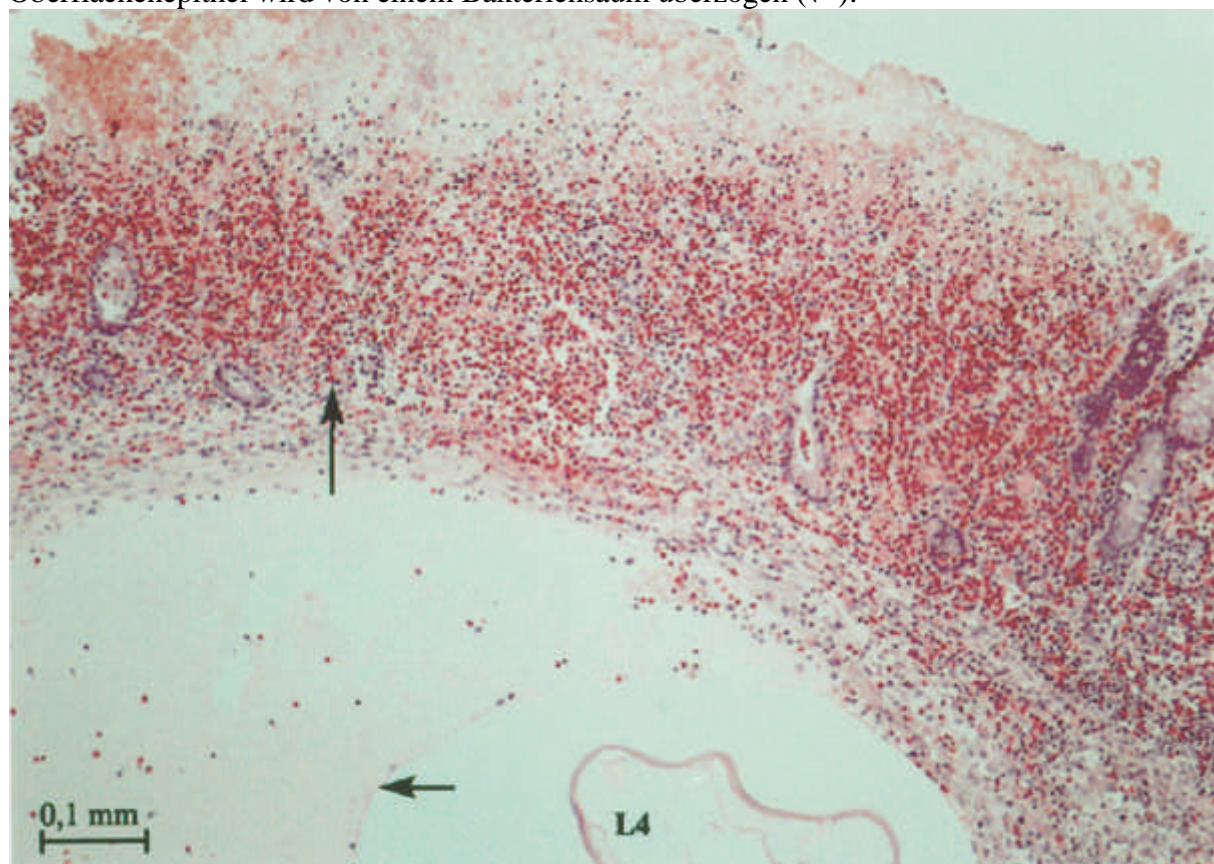
Pony Nr. 17, Untergruppe F-2

Die Larvenstrukturen einschließlich der sie umgebenden dünnen, homogenen, eosinophilen Kapsel sind erhalten; an letztere schließen sich mehrere Lagen aus Makrophagen (→) an, die nach außen von einem Ring aus Lymphozyten (↑) umgeben werden; die Larve liegt dicht unter der Lamina muscularis mucosae (Lmm).

**Abb. 4.74.**

Pony Nr. 8, Untergruppe F-4

Eine mehrfach im Querschnitt getroffenen vierte Larve (L4) in der Tela submucosa (Tsm) 4 Tage nach Behandlung mit Fenbendazol, die von Makrophagen, Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten in einem stark vaskularisierten Gewebe umgeben wird. Die eosinophilen Granulozyten, die auch die Tela mucosa (Tm) infiltrieren (\uparrow), dominieren das Bild; die Struktur der Mukosa ist nur noch undeutlich zu erkennen und das defekte Oberflächenepithel wird von einem Bakterienfilm überzogen (\leftarrow).

**Abb. 4.75.** (Ausschnitt aus Abb. 4.74.)

Pony Nr. 8, Untergruppe F-4

Die Lamina muscularis mucosae und die Lamina propria mucosae sind nur noch andeutungsweise zu erkennen; Oberflächenepithel und Lieberkühnsche Krypten fehlen; die gesamte Mukosa wird von zahlreichen eosinophilen Granulozyten infiltriert (\uparrow); die Larve (L4) wird von einem eosinophilem, nur wenige Zellen enthaltenden Exsudat umgeben (\leftarrow).

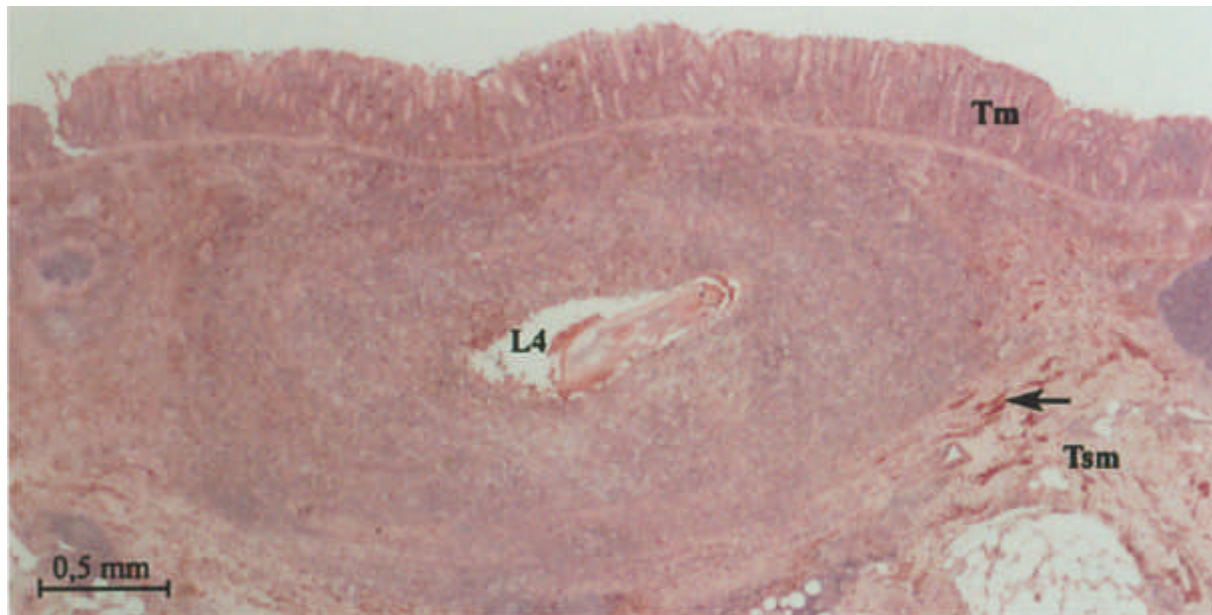


Abb. 4.76. Pony Nr. 23, Untergruppe F-6
Eine in der Tela submucosa (Tsm) liegende vierte Larve (L4), die 6 Tage nach Behandlung mit Fenbendazol von einem massiven Entzündungsherd umgeben wird, in dessen Peripherie gehäuft eosinophile Granulozyten (←) auftreten.

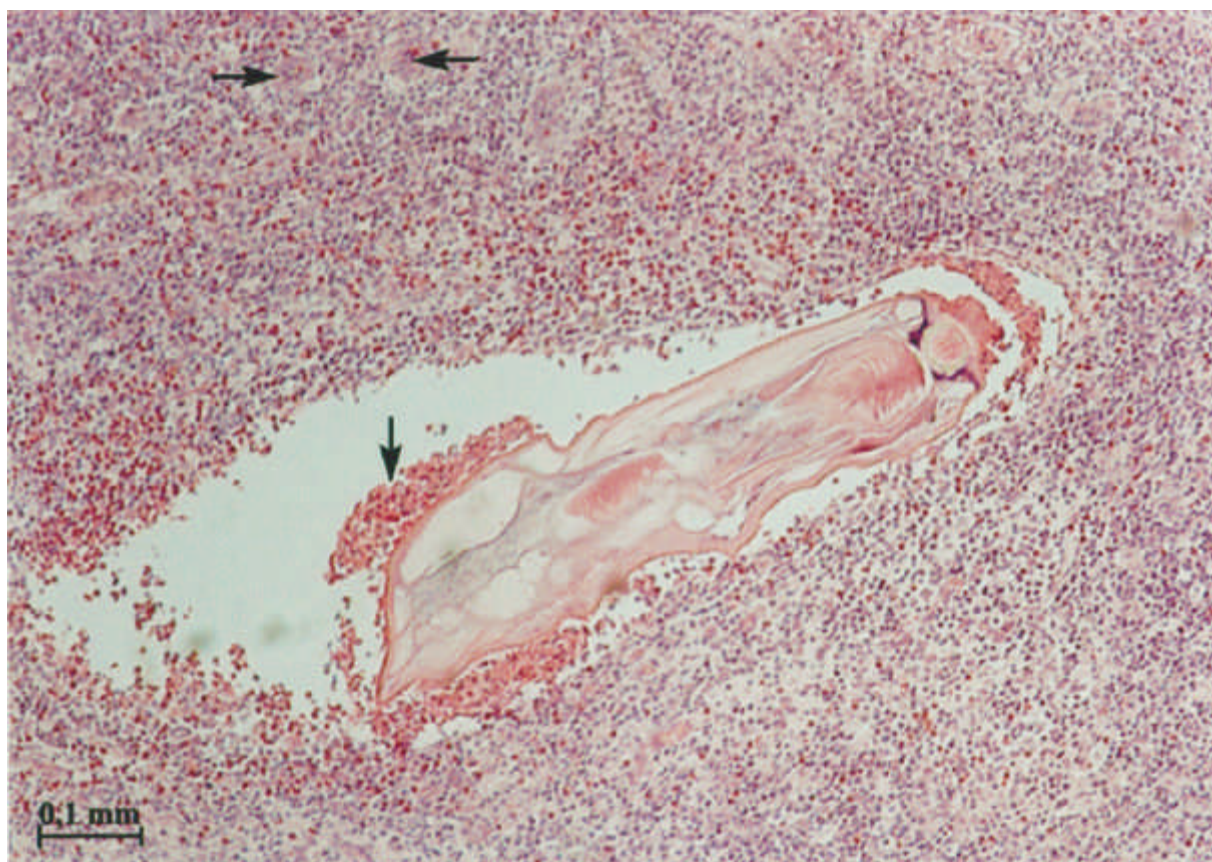


Abb. 4.77. (Ausschnitt aus Abb. 4.76) Pony Nr. 23, Untergruppe F-6
Die eosinophile, homogene Kapsel um diese vierte Larve fehlt, so dass die Entzündungszellen, v.a. eosinophile Granulozyten (↓), der Larve direkt anhaften und ihre Cuticula angreifen; innerhalb des Entzündungsherdes dominieren Lymphozyten und eosinophile Granulozyten; man findet nur einige Makrophagen und Fibroblasten; das Gewebe ist gut vaskularisiert (↔).

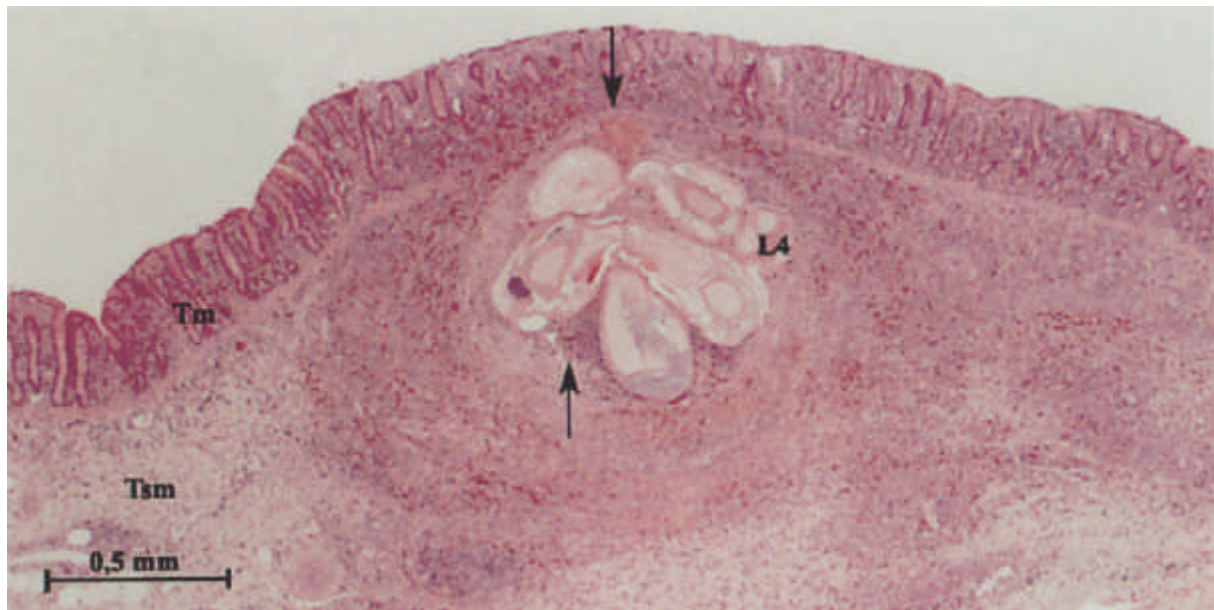


Abb. 4.78. Pony Nr. 18, Untergruppe F-14
Eine vierte Larve (L4) in der Tela submucosa (Tsm) 14 Tage nach Behandlung mit Fenbendazol, die v.a. von zahlreichen Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten umgeben wird; in unmittelbarer Larvennähe befinden sich auch neutrophile Granulozyten; über der Larve zeigt sich eine Vorwölbung und Verdünnung der Lamina muscularis mucosae (↓).

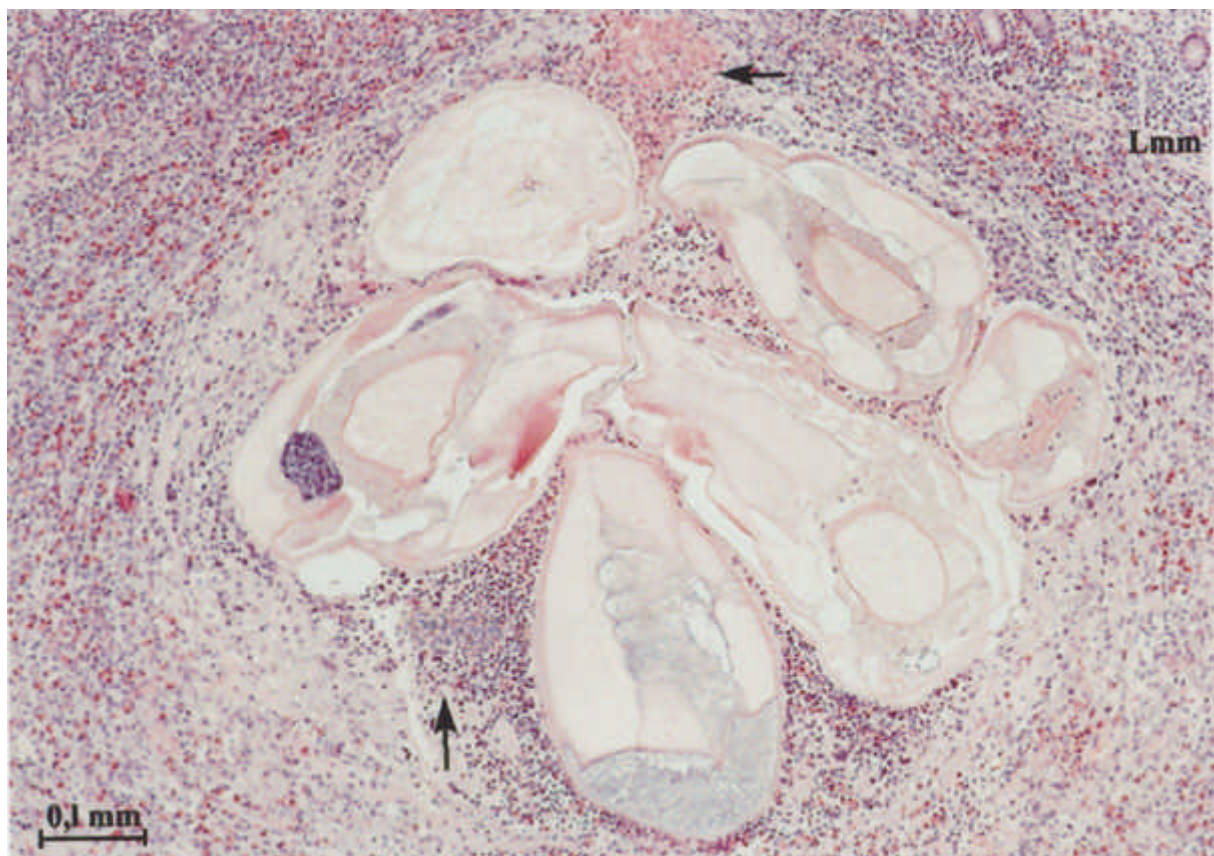
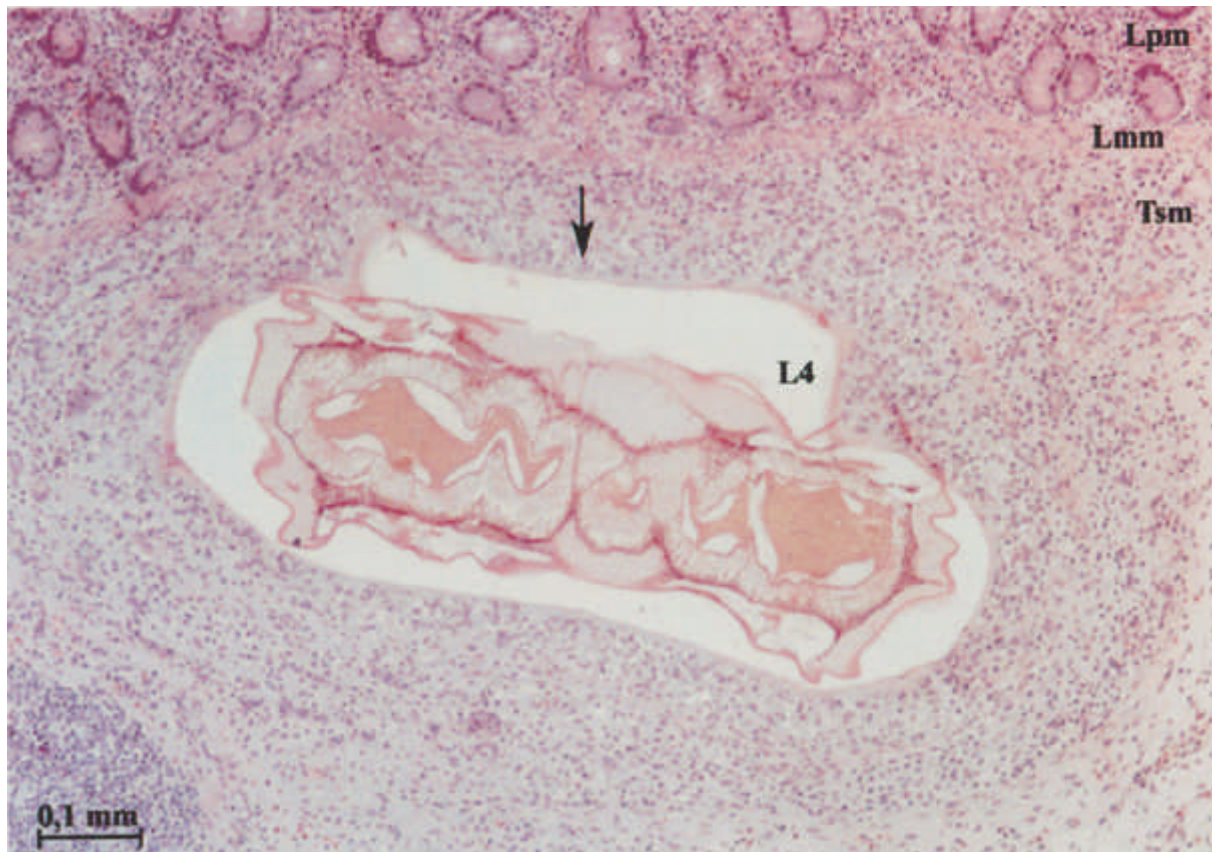
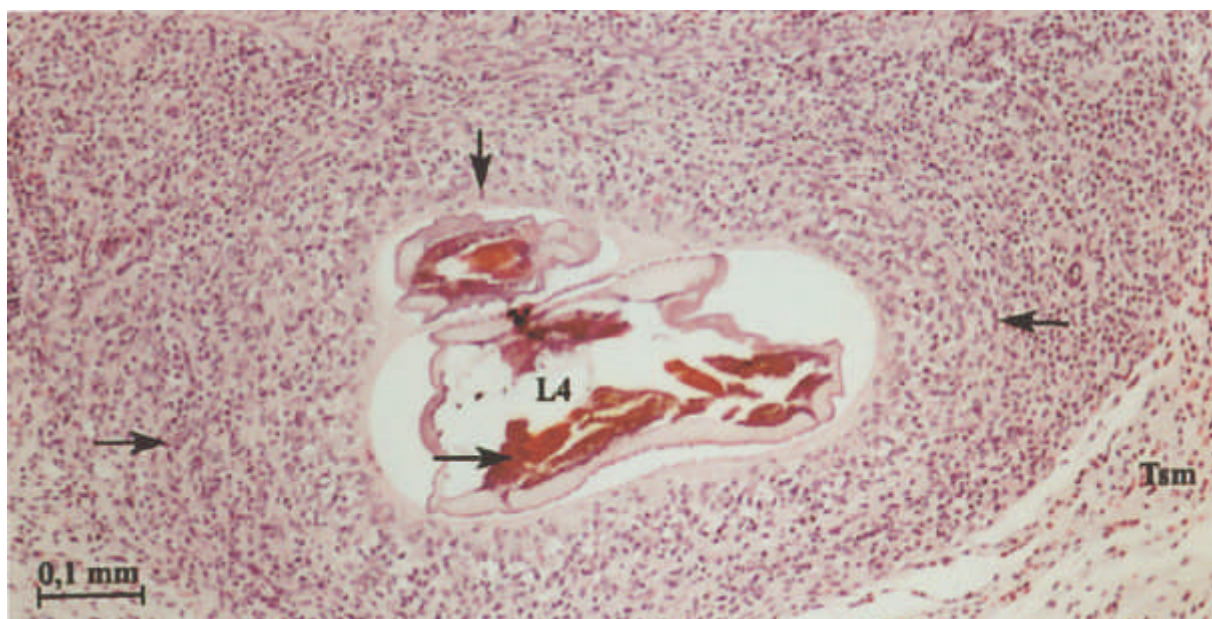


Abb. 4.79. (Ausschnitt aus Abb. 4.78.) Pony Nr. 18, Untergruppe F-14
Die Larve erscheint strukturarm, verbleibende Strukturen sind verblasst; die homogene eosinophile Kapsel fehlt, so dass v.a. neutrophile (↑) und eosinophile Granulozyten der Larvencuticula anhaften; in der weiteren Umgebung ist das Gewebe von mehreren Lymphozyten sowie einigen Makrophagen und Fibroblasten infiltriert; es treten kleine Blutungsherde auf (←).

**Abb. 4.80.**

Pony Nr.28, Untergruppe M-4

Ein für die Moxidectin-behandelten Ponys typisches Granulom aus überwiegend Makrophagen (↓) um eine morphologisch intakte vierte Larve (L4) in der Tela submucosa (Tsm) 4 Tage nach Behandlung mit Moxidectin.

**Abb. 4.81.**

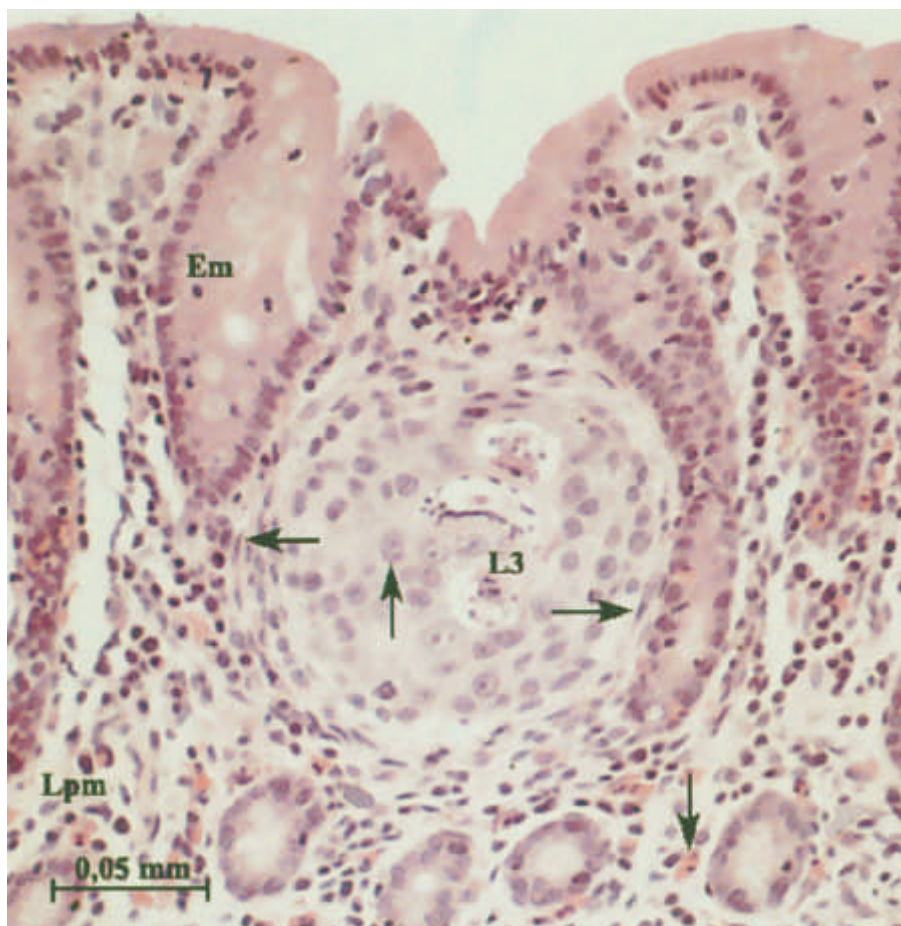
Pony Nr. 11, Untergruppe M-6

Eine kleine in der Tela submucosa (Tsm) liegende vierte Larve (L4) 6 Tage nach Behandlung mit Moxidectin, die rötlich-braune Granula in ihren Darmzellen enthält (→); sie wird von Makrophagen umgeben (↓), an die sich peripher einige Lymphozyten und Gefäße anschließen (→); Fibroblasten weisen auf eine beginnende Abkapselung hin (←).

**Abb. 4.82.**

Eine dicht unter dem Epithel (Em) der Lieberkühn-Krypte reaktionslos in der Lamina propria mucosae (Lpm) liegende, mehrfach aufge- rollte dritte Larve (L3) mit erkenn- barer Strukturierung; dicht ober- und unterhalb der Lamina muscularis mucosae (Lmm) sind einige eosino- phile Granulozyten (\downarrow) in der Tela submucosa (Tsm) zu erkennen.

Pony Nr.15
UntergruppeM-2

**Abb. 4.83.**

Ansammlung von Makrophagen (\uparrow) um eine mehrfach aufgerollte, ansatz- weise strukturierte dritte Larve (L3) in der Lamina propria mucosae (Lpm); im Anschluss an die Schichten aus Makrophagen kommt es an- deutungsweise zur Ausbildung einer Pseudokapsel (\leftrightarrow); insbesondere am unteren Bildrand sind einige eosino- phile Granulozyten (\downarrow) zu erkennen.

Pony Nr.18
Untergruppe F-14

**Abb. 4.84.**

Eine gut strukturierte vierte Larve (L4) und eine unstrukturierte frühe dritte Larve (L3) in der Lamina propria mucosae (Lpm), die von wenigen Makrophagen (→) umgeben werden; um die vierte Larve zeigt sich eine dünne Pseudokapsel (↑) und in ihrer unmittelbaren Nähe befinden sich kleine Blutungsherde (↓); in der Tela submucosa (Tsm) fällt eine Anhäufung von eosinophilen Granulozyten auf (←)

Pony Nr. 18
Untergruppe F-14

**Abb. 4.85.**

Eine gut strukturierte vierte Larve (L4) in der Lamina propria mucosae (Lpm), um die sich eine dünne Pseudokapsel zeigt (←).

Pony Nr. 17
Untergruppe F-2

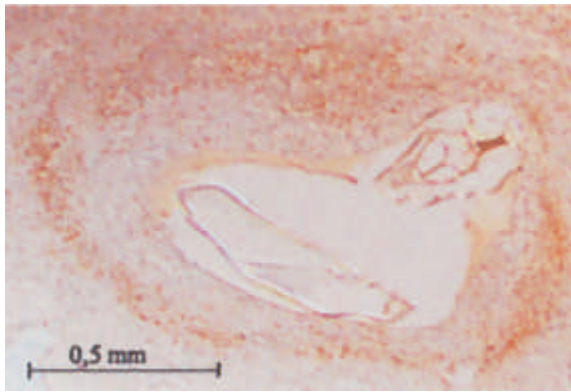


Abb. 4.86.1. Pony Nr. 17, Untergruppe F-2



Abb. 4.86.2. Pony Nr. 17, Untergruppe F-2

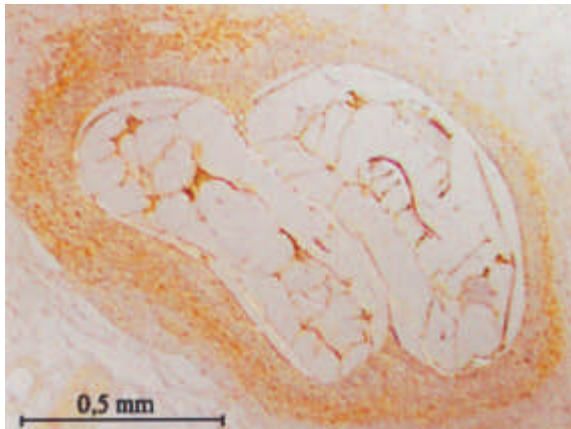


Abb. 4.87.1. Pony Nr. 17, Untergruppe F-2

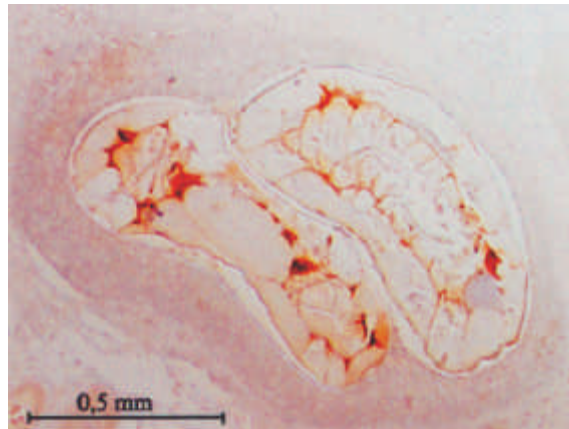


Abb. 4.87.2. Pony Nr. 17, Untergruppe F-2

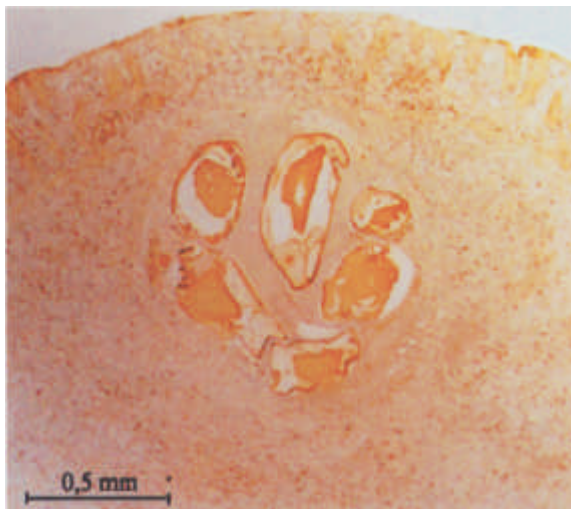


Abb. 4.88.1. Pony Nr.18, Untergruppe F-14

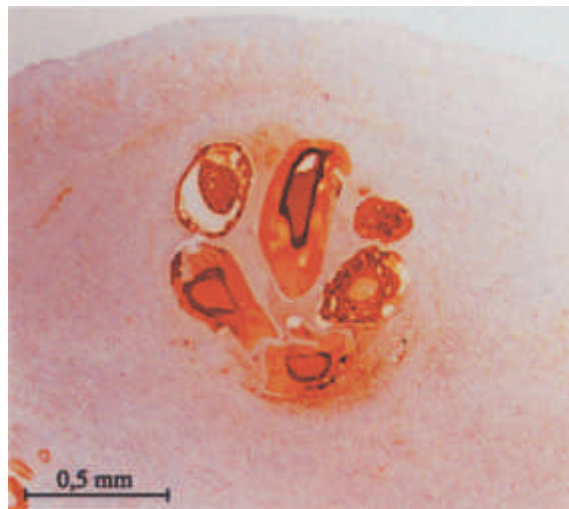


Abb. 4.88.2. Pony Nr. 18, Untergruppe F-14

Abb. 4.86.1. bis Abb. 4.88.2.

Die Bilder in der linken Spalte spiegeln das Ergebnis des unter Verwendung von CD3-Antikörpern vorgenommenen T-Zell-Nachweises wieder; die Bilder in der rechten Spalte stellen das Ergebnis des dazugehörigen B-Zell-Nachweises dar, der unter Verwendung von CD79-Antikörpern erfolgte; auffällig ist die Dominanz der T-Zellen gegenüber den B-Zellen um die submukösen vierten Larven nach Behandlung mit Fenbendazol; dabei zeigt sich 2 Tage nach Ende der anthelminthischen Medikation zunächst nur in der Larvenperipherie eine dichte Ansammlung von T-Lymphozyten (Abb. 4.86.1. bis Abb. 4.87.2.); mit Zunehmen der lymphozytären Infiltration zeigen die T-Lymphozyten dann eine diffuse Verteilung (Abb. 4.88.1. bis 4.88.2.).

5. Diskussion

5.1. Problemstellung

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich durch die Applikation von Anthelminthika an natürlich-infizierte Ponys Symptome einer larvalen Cyathostominose auslösen lassen. Dabei dienten klinische, hämatologische, parasitologische und histologische Untersuchungen ante und post medicationem der Erkennung von Medikations-bedingten Veränderungen, wobei die Ergebnisse dazu vergleichend zwischen behandelten Gruppen einerseits und unbehandelten bzw. nicht-infizierten Kontrollgruppen andererseits ausgewertet wurden.

5.2. Grundlagen der Versuchsgestaltung

Dieser Versuch wurde an Fohlen durchgeführt, da bei jungen Pferden im Vergleich zu alten Pferden eine größere Cyathostomenbürde bei einem gleichzeitig erhöhtem Anteil inhibierter Larvenstadien erwartet werden kann (Love und Duncan, 1992a, 1992b; Monahan et al., 1997, 1998). Bedingt durch den Einfluss der auf die infektiösen Larven einwirkenden Außentemperatur, der Größe der luminalen Cyathostomenbürde sowie einer sich im Verlauf der Weidesaison ausbildenden Immunität werden erst die im Spätherbst aufgenommenen Larven zu einem großen Teil in ihrer Entwicklung gehemmt (Eysker et al., 1986a, 1986b, 1990; Love und Duncan, 1992a, 1992b). Daher verblieben die Tiere mit Ausnahme der nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 zur Erlangung einer möglichst großen Bürde an inhibierten Larvenstadien bis Anfang Dezember auf der Weide. Durch einen auf 8 Wochen festgelegten Zeitraum zwischen Aufstallung und anthelminthischer Behandlung der Ponys sollte sichergestellt sein, dass sich alle nicht-inhibierten Larvenstadien bei einer angenommenen Dauer der histotropen Phase von 1-2 Monaten bis zur Medikation entwickelt hatten. Bei Annahme fehlender Reinfektionsmöglichkeiten konnte also zum Zeitpunkt der Anthelminthikungabe davon ausgegangen werden, dass in der Schleimhaut verbleibende Larven zum überwiegenden Teil in ihrer Entwicklung gehemmt waren. Tatsächlich zeigten die postmortalen parasitologischen Untersuchungen, dass die Begrasung der kontaminierten Weide bis in den Spätherbst hinein bei allen Ponys in einer Cyathostomeninfektion resultiert hatte. Die Cyathostomenbürde bestand dabei vorwiegend aus mukosalen Stadien.

Die natürliche Infektion der Ponys hatte im Vergleich zu einer experimentellen Infektion allerdings folgende Nachteile: Da die Größe der Cyathostomenbürde unter den Ponys stark variierte, konnten die individuellen Untersuchungsbefunde nur eingeschränkt miteinander verglichen werden. Gleichzeitig wurde hierdurch eine Aussage über die Effizienz der verwendeten Anthelminthika beeinträchtigt. Desweiteren war die Infektionsrate bedingt durch den relativ trockenen und heißen Sommer 1999 bei einem Teil der Ponys sehr gering, so dass eine klinische Relevanz in diesen Fällen nicht gesichert war. Wegen Mischinfektionen mit anderen Magen-Darm-Parasiten konnten die klinischen Symptome und die Veränderung der Blutparameter nicht uneingeschränkt auf die Cyathostomen-Infektion zurückgeführt werden.

Die Laufstallhaltung hatte durch die regelmäßig beim Fangen der Ponys entstehende Aufregung einen nachteiligen Effekt auf die Beurteilung von Kotkonsistenz und solchen Blutparametern, die durch Stress beeinflussbar sind. Darüber hinaus konnte durch die warmen und feuchten Bedingungen in der Tiefstreu eine Entwicklung infektiöser dritter Larven und damit eine Reinfektion nicht sicher ausgeschlossen werden.

5.3. Bewertung der Ergebnisse

5.3.1. Ergebnisse prae medicationem

Es ließ sich bei allen vier Ponys der Kontrollgruppe C-I eine Cyathostomeninfektion nachweisen. Um so höher die Eiausscheidung mit dem Kot war, desto größer war die Cyathostomenbürde im Dickdarm der Tiere. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben (Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1984; Eysker et al., 1986b; Gawor, 1995; Cirak et al., 1996) wurden die häufigsten Cyathostomen-Arten (*Cylicostephanus longibursatus*, *Cyathostomum catinatum* und *Cylicostephanus goldi*) auch in den höchsten Befallsintensitäten isoliert. Die Befallsintensität mit erwachsenen Stadien kleiner Strongyliden lag im Mittel bei 5.668 (40-19.880) Exemplaren und war damit im Vergleich zu Berichten von über eine Millionen Exemplaren pro Tier (Ogbourne, 1976; Eysker et al., 1986) relativ gering. Allerdings muß berücksichtigt werden, dass nach den Untersuchungen von Reinemeyer et al. (1986) die Zahl luminaler Cyathostomen im Verlauf eines Winters abnimmt und daher im Frühjahr nicht mit einer großen Cyathostomenzahl im Darmlumen gerechnet werden konnte. Die erwachsenen Stadien kleiner Strongyliden besiedelten in Übereinstimmung mit den Literaturangaben (Ogbourne, 1976; Reinemeyer et al., 1984, 1988;

Love und Duncan, 1992a; Gawor, 1995) zu weniger als 10 % das Caecum, der überwiegende Anteil verteilte sich auf ventrales und dorsales Colon.

Die Zahl wandständiger Larven lag im Mittel bei 10.723 (2.613-24.991) Exemplaren und war damit im Vergleich zu Angaben von mehreren Hunderttausend bis über eine Millionen pro Tier (Eysker et al., 1984; Eysker und Mirck, 1986) ebenfalls relativ gering. Dies war vermutlich auf die klimatischen Bedingungen im Sommer 1999 zurückzuführen, in dem die Weideinfestation mit Drittlarven durch Hitze und Trockenheit reduziert wurde. Der unter Verwendung der Digestionsmethode bestimmte Anteil der DL an dieser mukosalen Cyathostomenbürde (DL + EL3) lag bei durchschnittlich 5 %. Dabei wurden mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode im Mittel nur ca. ein Drittel (18,9 % bis 53,7 %) der DL ermittelt, was für einen erheblichen Verlust bei der Verdauungstechnik spricht. Die Methodik der Digestion ist daher in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Eysker und Klei, 1999) vorzugsweise zur Zählung und Differenzierung der dritten Larven geeignet, die durch Transillumination des Gewebes nicht erfaßt werden und die sich gleichzeitig widerstandsfähiger gegenüber dem Verdauungsmedium verhalten.

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben (Eysker und Mirck, 1986) verteilten sich die EL3 bei den Ponys der Kontrollgruppe C-I nahezu gleichmäßig auf Caecum und ventrales Colon, während sich nur ein geringer Anteil der EL3 (durchschnittlich 2 %) im dorsalen Colon befand. Die Lokalisation der frühen dritten Larven einerseits und der späten dritten und der vierten Larven andererseits erwies sich in diesem Versuch als nahezu identisch, was ebenfalls mit den Literaturangaben übereinstimmte (Reinemeyer und Herd, 1986b; Reinemeyer et al., 1988).

Im Rahmen der histologischen Untersuchung wurde deutlich, dass die in der Dickdarmschleimhaut lokalisierten Larven in der Kontrollgruppe C-I regelmäßig von einem Granulom umgeben waren. Mit dieser Entzündungsform reagiert der Organismus u.a. auf Erreger, deren Elimination aufgrund ihrer Größe und Struktur nicht oder nur verzögert möglich ist. Das Zellbild wurde dabei von Makrophagen dominiert, die um die Parasiten gelagert waren. Eine Bindegewebsschicht, wie sie in der Regel bei älteren Granulomen gesehen wird, konnte bei den hier untersuchten Ponys im Gegensatz zu den Literaturangaben (Tiunov, 1953; Müller, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978; Poynter, 1970) nur in geringem Ausmaß beobachtet werden. Die Gewebereaktion verhielt sich in der Regel

proportional zur Larvengröße, d.h. um kleine dritte Larven wurde keine oder eine nur geringgradige Reaktion beobachtet, während sich die mit Abstand stärksten Reaktionen um submuköse vierte Larven nachweisen ließen. Ein Zusammenhang zwischen Larvengröße und Ausmaß der sie umgebenden Gewebereaktion wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Tiunov, 1953; Mathieson, 1964, nach Ogbourne, 1978). Darüber hinaus könnte die geringe bis fehlende Gewebereaktion um dritte Larven auch durch deren hypobiotischen Entwicklungszustand bedingt sein, bei dem die Stoffwechselvorgänge der Larven und damit die antigene Stimulation des Wirtes minimiert werden.

Die homogene eosinophile Kapsel, die die Larven umschloss, wurde bereits von Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) beschrieben. Sie könnte aus der Reaktion von sekretorisch-exkretorischen Antigenen der Larve mit Antikörpern des Wirtes entstanden sein. Soboslay et al. (1994) spekulieren, dass bei Mikrofilarien durch solche Komplexe Effektorzellen auf Distanz gehalten und von ihrem eigentlichen Ziel abgelenkt werden. Dieser Effekt könnte auch durch die eosinophile Kapsel um die Cyathostomenlarven erreicht werden.

Die Granulombildung erfolgte wahrscheinlich im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (engl.: Delayed Type of Hypersensitivity, DTH-Reaktion), die sich histologisch von akuten entzündlichen Prozessen vor allem durch die überwiegende Gewebsinfiltration mit mononukleären Zellen (Makrophagen, Lymphozyten) unterscheidet. Über solche Granulome werden die Parasiten abgekapselt, doch können sie im Granulom überleben. Am Beispiel von Onchozerkomen zeigte sich, dass erst degenerierte oder absterbende adulte Filarien massiv von überwiegend mononukleären Zellen umlagert werden (Soboslay et al., 1994). Die Beobachtungen waren ähnlich bei der hier untersuchten Cyathostomeninfektion.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle infizierten, nicht-behandelten Kontrollponys sowohl mukosale als auch luminale Cyathostomenstadien enthielten, die Cyathostomenbürden jedoch relativ gering waren. In der Schleimhaut befanden sich sowohl dritte als auch vierte Larvenstadien, wobei die Population inhibierter dritter Larvenstadien überwog. Der Körper reagiert auf die Larven in der Dickdarmschleimhaut mit einer granulomatösen Entzündung, deren Ausmaß sich proportional zur Larvengröße verhielt.

5.3.2. Ergebnisse post medicationem

Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys differierten die histologischen Veränderungen deutlich von den Befunden der Gruppe C-I. Neben einer lokalen Infiltration mit v.a. Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten um sich entwickelnde Larven wurde eine morphologische Schädigung der DL nach Fenbendazol-Behandlung beobachtet. Gleichzeitig lag ein größerer Anteil dieser Larven näher an der Schleimhautoberfläche als bei den unbehandelten Kontrollen. In einigen Fällen kam es sogar zum Durchbruch in das Darmlumen. Diese Beobachtungen weisen auf eine Abstoßung der offensichtlich geschädigten/toten Larven in das Darmlumen nach Fenbendazol-Behandlung hin. Der Vorgang wurde von einer lokalen Blutfülle und entzündlichen Ödematisierung der Dickdarmschleimhaut begleitet, die in Anlehnung an Überlegungen von Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) vermutlich durch Stoffe hervorgerufen wurde, die erst mit Ruptur der die Larven umgebenden Hülle freigesetzt wurden. Die zurückbleibenden Erosionen und Ulzerationen sollen nach Tiunov (1953) schnell abheilen und sind dementsprechend, wie auch bei den hier untersuchten Ponys, nur selten nachzuweisen. Bei großer Larvendichte ist durch den Abstoßungsvorgang in Anbetracht der damit verbundenen histologischen Veränderungen die Entstehung einer generalisierten Darmentzündung mit klinischen Symptomen denkbar.

Die These einer Abstoßung von DL nach Behandlung mit Fenbendazol wird durch die Untersuchung der mukosalen Cyathostomenbürden unterstützt: In der Dickdarmschleimhaut der Ponys aus Gruppe F ließen sich zwar bis zum 14. Tag nach Behandlung noch Cyathostomenlarven nachweisen, doch wurden mit zunehmendem Abstand zur Behandlung mit einer Ausnahme auch weniger Larven gefunden. Bei beiden Ponys der Untergruppe F-2 wurden mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode nur 4,2 % bzw. 14,6 % der DL erfasst. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe C-I ist dieser Anteil auffällig niedrig bzw. umgekehrt der Verdauungsverlust auffällig hoch. Der Grund hierfür könnte eine verminderte Widerstandsfähigkeit der in der Darmwand sitzenden DL gegenüber dem Verdauungsmedium infolge anthelminthischer Behandlung sein. Mit zunehmender Abstoßung dieser defekten Larven in das Darmlumen, wie sie bei der histologischen Untersuchung ab dem 4. Tag nach Behandlungsende beobachtet wurde, steigt der mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode erfasste Larvenanteil wieder an und kann letzteren, wie im Falle von Pony Nr. 23 der Untergruppe F-6, sogar übertreffen. Es sitzen dann nur noch die kleinen, widerstandsfähigeren DL in der Darmschleimhaut, während die großen, bei der Transillumination sichtbaren DL bereits eliminiert wurden. Als Folge der

Larvenabstoßung in das Darmlumen ist gleichzeitig die Gesamtzahl gefundener Larven vergleichsweise gering (Pony Nr. 8, 13, 23). Die Befürchtung von Eysker und Klei (1999), dass insbesondere nach anthelminthischer Behandlung abgetötete Larven, die durch Pepsin vollständig verdaut werden, im Rahmen der Transillumination nach erfasst werden, kann in Anlehnung an die obigen Überlegungen nur dann zutreffen, wenn diese Larven noch nicht abgestoßen wurden. Der fehlende Nachweis der in das Darmlumen abgestoßenen DL in den Inhaltsproben der hier untersuchten Ponys resultierte vermutlich aus der mechanischen Zerstörung der geschädigten Larven beim Waschen und Sieben des Inhaltes. Dieser Vorgang wurde dagegen von den intakten Cyathostomenstadien, wie sie bei den nicht-behandelten Kontrollponys der Gruppe C-I im Dickdarminhalt gefunden wurden, ohne Verlust überstanden. Darüber hinaus können die Parasiten bei geschädigter Cuticula auch von der Mikroflora des Dickdarmes verdaut werden.

In Anbetracht der ausgesprochen niedrigen Larvenzahlen bei Pony Nr. 13 der Untergruppe F-6 und Pony Nr. 19 der Untergruppe F-14 scheint es mit zunehmendem Abstand zur Behandlung auch zu einer Elimination der kleinen DL und EL3 gekommen zu sein. Mit 238 bzw. 85 Larven war die Zahl wandständiger Larven bei diesen beiden Tieren deutlich kleiner als die kleinste ermittelte Cyathostomenbürde bei den nicht-behandelten Kontrollponys der Gruppe C-I, obwohl auf der Grundlage der Eiausscheidung ante medicationem von einer mindestens genauso hohen Infektionsrate zum Behandlungszeitpunkt auszugehen war. Im Gegensatz zu den vierten Larven konnte jedoch um diese frühen Entwicklungsstadien nach Fenbendazol-Gabe keine relevante Reaktion des Wirtsgewebes beobachtet werden. Die vergleichsweise geringe bis fehlende Gewebereaktion um die kleinen dritten Cyathostomenlarven könnte bedeuten, dass es sich dabei um hypobiotische, chemotherapeutisch nicht erfassbare Larven handelte. So konnte in vitro ein letaler Effekt durch Fenbendazol nur bei sich entwickelnden Larven erzielt werden (Lacey, 1988). Die Ergebnisse der parasitologischen Untersuchungen zeigten aber eine Reduktion der dritten Larven im Zeitraum nach Behandlung und sprechen somit für eine Fenbendazol-Wirkung auch gegenüber diesen frühen Entwicklungsstadien. Als möglicher Eliminationsmechanismus kommt neben einer Abstoßung auch eine Resorption der Larven in Betracht. Die histologischen Befunde lassen jedoch im Gegensatz zum Abstoßungsvorgang der vierten Larven keine klinische Relevanz vermuten.

Entgegen bisherigen Annahmen fehlten bei den hier durchgeführten Untersuchungen sowohl in der Gruppe F als auch in der Gruppe M Hinweise für eine Aufhebung der Entwicklungshemmung dritter Larven und den nachfolgenden Schlupf intakter vierter Larven in das Darmlumen, wie er von einigen Autoren vermutet und für das Auftreten von Symptomen innerhalb der ersten 14 Tage nach Behandlung verantwortlich gemacht wurde (Love und Mckeand, 1997; Klei und French, 1998). Poynter (1954) stellte die These auf, dass es mit der Abtötung adulter und sich entwickelnder Cyathostomenstadien zu einem Wegfall des antigenen Reizes kommt, der ansonsten über Immunreaktionen des Wirtes die Entwicklungshemmung der dritten Larven aufrecht erhalten soll. Diese sollen sich dann zu vierten Larven weiterentwickeln können und ins Darmlumen austreten. Da jedoch im Rahmen der parasitologischen Untersuchungen bei beiden behandelten Gruppen nur maximal 120 Exemplare kleiner Strongyliden im Dickdarminhalt gefunden wurden, ist entgegen dieser These nicht von einem vermehrten Larvenschlupf innerhalb der ersten 14 Tage nach Anthelminthikumgabe auszugehen. Bei einer theoretischen Aktivierung von inhibierten dritten Cyathostomenlarven durch das Anthelminthikum hätte man nach Übertritt der sich daraus entwickelnden vierten Larven in das Darmlumen ein Vielfaches dieser Anzahl im Dickdarminhalt finden müssen. Das gilt insbesondere dann, wenn durch den Larvenschlupf und die damit verbundene Schädigung der Dickdarmschleimhaut klinische Symptome im Sinne einer larvalen Cyathostominose hervorgerufen werden sollen.

Bei den Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M wurden mit Ausnahme von Pony Nr. 15 der Untergruppe M-2 mit der Digestionsmethode im Vergleich zur Transilluminationsmethode maximal 21 % der DL erfasst. Bei Pony Nr. 28 der Untergruppe M-4 waren es 2,6 % und bei den beiden Ponys der Untergruppe M-6 waren es 12,5 % bzw. 9,7 %. Diese im Vergleich zur Kontrollgruppe C-I auffällig niedrigen Werte könnten in Analogie zu den oben angestellten Überlegungen durch einen erhöhten Verdauungsverlust infolge reduzierter Widerstandsfähigkeit der noch in der Darmwand sitzenden Larven nach anthelminthischer Behandlung erklärt werden und für eine Moxidectinwirkung sprechen. Auch die bei beiden Ponys der Untergruppe M-14 mit 397 bzw. 293 Larven ermittelte sehr geringe Cyathostomenbürde, die deutlich niedriger war als die kleinste ermittelte Anzahl wandständiger Larven bei den nicht-behandelten Ponys der Gruppe C-I, spricht für eine Wirkung dieses Anthelminthikums. Dabei konnten in Entwicklung befindliche Larven weder mit der Transilluminationsmethode noch mit der Digestionsmethode nachgewiesen werden. Allerdings wiesen gerade diese beiden Ponys der Untergruppe M-14 schon vor der

Behandlung die geringste Eiausscheidung aller Ponys auf, so dass sie möglicherweise schon zum Behandlungszeitpunkt eine relativ kleine Cyathostomenbürde hatten und der Anthelminthikumeffekt dadurch überschätzt werden könnte. 14 Tage nach Moxidectin-Applikation durchgeführte Studien zeigten eine in weiten Grenzen schwankende Wirksamkeit sowohl auf DL (50-99,9 %) als auch auf EL3 (0-90 %), so dass die Effektivität dieses Anthelminthikums gegenüber mukosalen Larvenstadien nicht gesichert ist. So gibt es nach Anwendung von Moxidectin bei der histologischen Untersuchung im Gegensatz zur Gruppe F keinen Hinweis für eine Schädigung der Larven oder ihre Abstoßung in das Darmlumen. Beim Vergleich der Behandlungsgruppen muß allerdings berücksichtigt werden, dass die Schädigung und Abstoßung der Larven bei den Fenbendazol-behandelten Ponys erst ab dem 4. Tag nach Behandlungsende zu beobachten war, was in Anbetracht der 5-tägigen Anthelminthikumgabe mit dem 9. Tag nach Behandlungsbeginn identisch war. Wird ein entsprechender Zeitraum für die Moxidectin-behandelten Tiere veranschlagt, muss in Betracht gezogen werden, dass dieser Vorgang durch den untersuchungsfreien Zeitraum zwischen dem 6. und 14. Tag nach Medikation bei den Moxidectin-behandelten Tieren nicht erfasst wurde. Auch eine entsprechende Reaktion nach dem 14. Tag ist denkbar, zumal bei einem Vergleich vorliegender Studien die größte Wirksamkeit dieses Anthelminthikums nicht 2 Wochen, sondern 5 Wochen nach seiner Verabreichung festgestellt wurde (Bairden et al., 2001). Darüber hinaus ist aber auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass eine mit der Fenbendazol-Behandlung vergleichbare Reaktion bei Gabe von Moxidectin generell ausbleibt. So beobachteten bereits Bello und Laningham (1994) bei Anwendung von Moxidectin eine Reduktion der Entzündungserscheinungen in der Darmwand. Zusammen mit einem von Fenbendazol unterschiedlichem Wirkungsmechanismus könnte dies eine Elimination der Larven ohne relevante Wirtsreaktion erklären. Bei vergleichbarer Effektivität beider Anthelminthika –die allerdings weder im Rahmen dieses Versuches noch unter Berücksichtigung von Wirksamkeitsstudien sicher angenommen werden kann- wäre dies ein erheblicher Vorteil von Moxidectin.

Ein wichtiger Effektormechanismus bei der Eliminierung der Cyathostomen ist wahrscheinlich die antikörperabhängige Zytotoxizität (engl.: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC-Reaktion). Dabei kommt den T-Zellen, die sich in der Gruppe F zwei Tage nach Behandlungsende in ringförmiger Formation um die submukösen vierten Larven nachweisen ließen, eine zentrale Bedeutung zu. Der ab dem 4.Tag nach Medikation zu beobachtende hohe Anteil von eosinophilen Granulozyten und die Beobachtungen bezüglich

der Mastzellen legen den Verdacht nahe, dass es sich dabei um TH2-Zellen, also Subpopulationen von T-Helferzellen handelte. Sie bewirken im Gegensatz zu den TH1-Zellen, die Makrophagen/Monozyten aktivieren, über Interleukin-4 und Interleukin-5 eine Förderung der IgE-Synthese durch B-Lymphozyten und eine Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Erregerspezifisches IgE und eosinophile Granulozyten interagieren dann im Sinne einer antikörperabhängigen Zytotoxizität. Dementsprechend erschienen die Larven erst mit Hinzutreten der eosinophilen Granulozyten ab dem 4. Tag nach Behandlungsende defekt. Da das Auftreten derartiger Wirtsreaktionen offensichtlich an die Schädigung der Parasiten gebunden war, kann spekuliert werden, dass diese einen immunmodulierenden Effekt auf den Wirt ausübten. Ein solches Phänomen wurde bereits von Soboslay et al. (1994) bei Filariosepatienten beschrieben, bei denen nach der Therapie eine Reaktivierung der zuvor supprimierten zellulären Immunabwehr beobachtet wurde. Es traten Immunreaktionen vom Soforttyp auf, die nach Soboslay et al. (1994) für das Krankheitsbild mitverantwortlich waren. So könnten zusätzlich zu TH2-vermittelten Reaktionen bei den Fenbendazol-behandelten Ponys durch hohe IgE-Titer auch allergische Reaktionen aufgetreten sein, die im Rahmen einer allergischen Sofortreaktion durch Histaminfreisetzung aus Mastzellen zu einer Abstoßung der Larven führten. Im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys wurden bei den infizierten Tieren bis zu sechsmal mehr Mastzellen in der Tela submucosa gefunden. Zwar waren Mastzellen gerade in den Entzündungsherden um die Larven nur selten nachzuweisen, doch erschienen ihre Granula im Vergleich zu solchen von nicht-behandelten Kontrollen weniger dicht gepackt, was als Zeichen ihrer Degranulation interpretiert werden kann.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der histologischen und parasitologischen Untersuchungen nach Behandlung mit Fenbendazol für eine Abstoßung der geschädigten/toten Larven sprechen, die im Falle der großen vierten Larven mit einer erheblichen Entzündung und Zerstörung der Schleimhaut einherging. Bei der Elimination der Parasiten spielen vermutlich TH2-vermittelte Reaktionen eine wichtige Rolle. Die Beteiligung allergischer Reaktionen nach Reaktivierung der Wirtsabwehr wird vermutet. Hinweise für eine Aktivierung entwicklungsgehemmter dritter Larven mit nachfolgendem Larvenschlupf fehlten. Nach Behandlung mit Moxidectin konnten an den untersuchten Terminen keine vergleichbaren entzündlichen/allergischen Reaktionen der Dickdarmschleimhaut beobachtet werden. Dies ist dann als Vorteil zu bewerten, wenn gleichzeitig in den ersten 14 Tagen nach Medikation eine Effektivität von Moxidectin gegenüber den mukosalen Larvenstadien mit

Sicherheit festgestellt werden kann, was im Rahmen dieses Versuches nur eingeschränkt möglich war.

5.4. Klinische und subklinische Auswirkungen der Infektion

Die klinischen Symptome eines Befalls mit kleinen Strongyliden bestanden bei den hier untersuchten Ponys aus Abmagerung und einer von geformt bis mittelbreiig wechselnden Kotkonsistenz, die vor wie nach Behandlung vorhanden war.

Im Differentialblutbild fiel vor der Behandlung bei den infizierten Ponys im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys ein signifikant höherer Prozentsatz an Monozyten und eosinophilen Granulozyten auf. Gleichzeitig war der Prozentsatz an Lymphozyten bei den infizierten Ponys im Vergleich zu den nicht-infizierten Ponys niedriger. Der erhöhte Monozytenanteil bei den infizierten Tieren war vermutlich Ausdruck der granulomatösen Entzündung im Dickdarm, bei der die Larven in der Darmwand eine anhaltende antigene Stimulation ausübten. Bei der Monozytose handelte es sich um einen untypischen Befund in Zusammenhang mit einem Cyathostomen-Befall. Demgegenüber konnte eine Eosinophilie nicht regelmäßig, aber vergleichsweise häufig beobachtet werden (Round, 1968a; Jeggo und Sewell, 1977; Church et al., 1986; Kelly und Fogarty, 1993; Johnigkeit und Herden, 1997; Thamsborg et al., 1998).

Bedingt durch eine Hyperglobulinämie war die Gesamteiweisskonzentration der infizierten Tiere vor der Anthelminthikumgabe trotz einer gleichzeitig vorliegenden Hypalbuminämie höher als bei den nicht-infizierten Tieren. Der bei der Globulinkonzentration festgestellte signifikante Gruppenunterschied zwischen infizierten und nicht-infizierten Ponys wurde wesentlich durch die beta1-Globuline bedingt, die bei den infizierten Ponys signifikant höher waren als bei den nicht-infizierten Ponys. Zu den beta-Globulinen gehören Komplementproteine, Transferrin und ein Teil der Immunglobuline (Kaneko, 1980; Jain, 1993, nach Roscher, 2000). Eine Erhöhung der beta-Globulinspiegel wurde im Vergleich zu einer Erhöhung der alpha-Globulinspiegel häufiger festgestellt (Round, 1968a, 1968b, 1970a, 1970b; Jeggo und Sewell, 1977; Giles et al., 1985; Kelly und Fogarty, 1993; Mair et al., 1993; Murphy und Love, 1997; Murphy et al., 1997a, Thamsborg et al., 1998; Smets et al., 1999), wobei der beta-Globulinspiegel nach Round (1970a) ein Maß für den Infektionsgrad der Tiere sein soll. In diesem Versuch konnte in der Kontrollgruppe C-I ein entsprechender Zusammenhang nicht beobachtet werden. Allerdings wurde die höchste

Globulinkonzentration bei dem Pony festgestellt, welches im Rahmen der histologischen Untersuchung Larven aufwies, die entgegen dem für diese Gruppe typischen Granulom von einer massiven Entzündungsreaktion umgeben waren. Gleichzeitig war der alpha-Globulinanteil bei diesem Pony im internen Gruppenvergleich am höchsten. Dieser soll nach Mair et al. (1993) mit dem Ausmaß der Darmentzündung korrelieren, was mit dem histologischen Befund bei diesem Pony übereinstimmte. Zu der alpha-Fraktion der Globuline gehören verschiedene Akut-Phase-Proteine, Protease-Inhibitoren und Lipoproteine (Kaneko, 1980, Jain, 1993, nach Roscher, 2000). Im Verlauf der Akut-Phase-Reaktion der Entzündung werden sie für die Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung der Gefäße verantwortlich gemacht, welche die Grundvoraussetzung für die nachfolgende Zellinvasion darstellt. Darüber hinaus sind sie auch bei subakuten und chronischen Entzündungen erhöht.

Die absolute Hypalbuminämie nahm bei den infizierten Tieren in den 6 Wochen vor Behandlung mit signifikantem Zeiteffekt weiter zu. Der Gruppenunterschied war knapp nicht signifikant. Bei erhaltener Futteraufnahme ist sie vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Love et al. (1991) als Folge eines enteralen Proteinverlustes durch die Cyathostomen-bedingte Darmentzündung zu interpretieren und gehört nach Abbott (1998) zu den regelmäßigen Veränderungen in Zusammenhang mit einem Cyathostomen-Befall.

Entgegen der Feststellung von Murphy et al. (1997b) erwies sich die Messung des Fructosaminspiegels im Vergleich zu der des Albuminspiegels als weniger sensitiv für die Erkennung eines Befalls mit kleinen Strongyliden. Obwohl sich der Fructosaminspiegel fast analog zum Albuminspiegel änderte, waren Gruppen- und Zeitunterschiede weniger deutlich.

Eine Erhöhung der AP-Aktivität gehört zu den unregelmäßigen Feststellungen in Zusammenhang mit einem Cyathostomen-Befall (Love et al., 1992; Murphy und Love, 1997; Murphy et al., 1997a). Die Alkalische Phosphatase ist ein unspezifisches Enzym, das in verschiedenen Geweben vorkommt. Ihre Aktivität war vor wie nach Anthelminthikumgabe bei den infizierten Tieren im Vergleich zu den nicht-infizierten Tieren signifikant höher, was in diesen Fällen sowohl auf eine Schädigung von Schleimhautzellen des Darmes als auch auf eine Leberbelastung infolge der negativen Energiebilanz bei diesen Ponys zurückzuführen sein kann.

Vor der Behandlung konnte bei den infizierten Ponys eine absolute Hypocalcämie mit statistisch signifikantem Unterschied zu den nicht-infizierten Ponys festgestellt werden. Eine Hypocalcämie wird häufig bei Pferden mit Colitis beobachtet, wobei sie aus dem Verlust von Protein-gebundenem Calcium in den Magen-Darm-Trakt und einer herabgesetzten Calcium-Bindung infolge des gleichzeitigen Verlustes von Albumin entstehen soll, das 40 % des Calciums bindet. Neben diesem Mechanismus könnte zusätzlich die Aufregung beim Fangen der Ponys eine Rolle gespielt haben. Denn die damit verbundene stressbedingte Hyperventilation kann zu einer respiratorischen Alkalose führen, die in einer Reduktion des pH-abhängigen Verhältnisses von freiem zu gebundenem Calcium resultiert. So könnte der Zustand einer akuten Hypocalcämie im Blut entstanden sein. Im Gegensatz zur Hypalbuminämie gehört die Hypocalcämie zu den inkonstanten Feststellungen in Zusammenhang mit einem Cyathostomenbefall, wobei die Tiere durch Symptome von Übererregbarkeit und Tetanie auffällig wurden (Johnigkeit und Herden, 1997; Pfister et al., 1988), wie sie bei den hier untersuchten Ponys zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden konnten.

Vor der Behandlung wurde sowohl bei den infizierten als auch bei den nicht-infizierten, gesunden Tieren eine Leukozytose mit Lymphozytose festgestellt. Es scheint sich daher um ein Phänomen zu handeln, das weniger vom Infektions- und Entzündungsgeschehen im Dickdarm der Ponys, sondern vielmehr von Wirtsfaktoren beeinflusst wurde. In diesem Zusammenhang spielen zwei Faktoren eine Rolle: Zum einen dominieren bei Pferden im Alter von 6 Monaten physiologischer Weise die Lymphozyten gegenüber den neutrophilen Granulozyten (Jain, 1993). Zum anderen wurden durch die Muskelaktivität beim Fangen der Ponys Lymphozyten aus der Lymphe in das Blut gedrängt, wobei der Anstieg der Lymphozyten dabei proportional zu dem Ausmaß der Muskelaktivität sein soll (Jain, 1993; Feldman et al., 2000). Es entstand eine physiologische Leukozytose mit Lymphozytose. Nach Abbott (1998) gehört eine Leukozytose mit Erhöhung der Zahl neutrophiler Granulozyten zu den regelmäßigen Erscheinungen einer larvalen Cyathostominose. Da das Ausmaß dieser Blutbildveränderung mit der Schwere der Infektion und der klinischen Symptome korrelieren soll (Round, 1968b; Mair et al., 1990; Thamsborg et al., 1998), ist der fehlende Nachweis einer pathologischen Leukozytose mit Granulozytose im vorliegenden Fall wahrscheinlich auf die mäßigen Infektionsraten mit nur milden klinischen Symptomen zurückzuführen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die infizierten Ponys vor der Medikation für einen Cyathostomenbefall mehr oder weniger typische, bereits beschriebene Veränderungen zeigten.

5.5. Klinische und subklinische Auswirkungen der Behandlung

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen lassen den Schluß zu, dass die Behandlung mit Fenbendazol (sub-)klinische Auswirkungen haben kann, wenn zum Behandlungszeitpunkt zahlreiche vierte Larven in der Dickdarmschleimhaut sitzen. Denn die Veränderungen bei Abstoßung dieser Larven erinnerten an Befunde, wie sie von Mathieson (1964, nach Ogbourne, 1978) bei dem physiologischen Schlupf intakter vierter Larven in das Darmlumen beschrieben wurden. Da dieser Larvenschlupf eine ätiologische Schlüsselrolle bei dem Ausbruch von klinischen Symptomen einer larvalen Cyathostominose spielt und die im Rahmen dieser Studie beobachteten histologischen Veränderungen nach Fenbendazol-Behandlung denen beim physiologischen Larvenschlupf glichen, kann von einer ähnlichen klinischen Bedeutung beider Vorgänge ausgegangen werden. Dabei besteht in Anlehnung an Ergebnisse von Tiunov (1953) ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß pathologischer Veränderungen und der Infektionsrate. Bei den hier untersuchten Ponys waren die Cyathostomenbürden insbesondere der Gruppe F zwar erheblich, doch handelte es sich v.a. um inhibierte dritte Larvenstadien, deren Elimination ohne deutliche Entzündungsreaktionen der Dickdarmschleimhaut stattfand. So traten nach Fenbendazol-Behandlung trotz massiver Entzündungsreaktionen um einzelne vierte Larven vorwiegend subklinische Veränderungen auf.

In der Gruppe F fiel in den ersten vier Tagen nach Behandlungsende ein Anstieg des Gesamteiweiß- und Globulinspiegels mit statistisch signifikantem Verlaufsunterschied zu den anderen Gruppen auf. Dieser Anstieg war vermutlich Ausdruck der histologisch bei diesen Tieren festgestellten, von dem typischen Granulom abweichenden Entzündung um die Larven in der Tela submucosa, die bei den anderen Gruppen nicht nachweisbar war. Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Globulinfractionen wurde parallel dazu bei den gamma-Globuline in den ersten 2 Tagen nach Behandlungsende ein signifikanter Anstieg bemerkt, so dass auf einen mit dem Anthelminthikumeffekt zusammenhängenden, verstärkten antigenen Stimulus geschlossen werden kann.

Darüber hinaus trat in der Gruppe F zwischen dem 3. und 4. Tag nach Behandlungsende und erneut zwischen dem 8. und 14. Tag nach Behandlungsende ein signifikanter Anstieg der Albuminkonzentration auf. Unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Gesamteiweiss- und Globulinanstiegs in den ersten vier Tagen nach Behandlung könnte in diesem Zeitraum ein vermehrter Flüssigkeitsverlust über die geschädigte Dickdarmschleimhaut die mögliche Ursache gewesen sein. Er resultierte bei einem Teil der Ponys in einer mittelfestigen Kotkonsistenz. Unterstützt wird diese Annahme von den histologischen Befunden, die bis zum 6. Tag nach Behandlungsende in Anbetracht massiver Entzündungsreaktionen eine Verschlechterung der enteralen Resorption vermuten lassen. Eine Verbesserung kann erst mit Elimination der Larven erwartet werden. Da die zurückbleibenden Erosionen und Ulzerationen nach Tiunov (1953) schnell abheilen, könnte der zweite signifikante Albuminanstieg eventuell schon Folge einer verbesserten enteralen Resorption gewesen sein.

Die Bedeutung des in der Gruppe M bis zum 2. Tag nach Medikation ermittelten Anstiegs der alpha1-Globuline und des zwischen dem 8. und 14. Tag nach Medikation ermittelten Anstiegs der beta1-Globuline ist in Anbetracht der histologisch fehlenden Hinweise für entzündliche Veränderungen im Dickdarm dieser Tiere unklar.

Der signifikante Abfall der Leukozytenzahl, der in den Gruppen F und M zwischen dem 8. und 14. Tag nach anthelminthischer Behandlung auftrat, könnte ebenso wie der zeitgleiche Anstieg des Albuminspiegels in der Gruppe F die Folge einer abklingenden Schleimhautentzündung nach Elimination der Larven gewesen sein. Im Gegensatz zur Gruppe F, bei der die histologischen Befunde eine solche Entwicklung erklären können, gibt es hierfür in der Gruppe M bei der histologischen Untersuchung keine Anhaltspunkte. Deswegen ist ein Zusammenhang des Leukozytenabfalls mit der Cyathostomeinfektion in der Gruppe M fraglich.

Bei allen gemessenen Elektrolyten traten vor wie nach Behandlung statistisch signifikante Zeit- und Verlaufsunterschiede auf. Doch ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Medikation und den in dem Zeitraum danach ermittelten Konzentrationsschwankungen herstellen. Dementsprechend war die Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen bei diesen Ponys nicht geeignet zur Erfassung Medikations-bedingter Veränderungen.

5.6. Schlussfolgerungen

Sowohl die Ergebnisse von Transillumination und Digestion als auch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sprechen für eine Abstoßung der geschädigten/toten Larven in das Darmlumen nach Behandlung mit Fenbendazol ab dem 4. Tag nach Behandlungsende. Die hierbei zu beobachtende Gewebereaktion des Wirtes scheint vergleichbar mit derjenigen beim physiologischen Larvenschlupf zu sein, wobei sich in beiden Fällen eine hochgradige entzündliche Infiltration des Gewebes mit Zerstörung der Schleimhaut nachweisen läßt. Bei den relativ niedrigen Cyathostomenbürden der hier untersuchten Ponys konnten keine klinischen Auswirkungen beobachtet werden. Bei größeren Cyathostomenbürden kann nach den vorliegenden Befunden mit der Entstehung einer generalisierten Darmentzündung mit Symptomen einer larvalen Cyathostominose gerechnet werden. Im Gegensatz dazu fehlten nach Anwendung von Moxidectin an den untersuchten Terminen Hinweise auf eine Schädigung der Parasiten und eine vergleichbare Gewebereaktionen. Auch wenn eine definitive Aussage bezüglich der Effektivität eines Anthelminthikums nur unter den Bedingungen einer experimentellen Infektion gemacht werden kann, sprechen die in der Gruppe M ermittelten Parasitenbürden gleichwohl für eine Wirksamkeit von Moxidectin. Daher bleibt im Falle dieses Wirkstoffes unklar, wie die Elimination der Larven erfolgte. Es konnten unter den Bedingungen dieser Untersuchung weder nach Gabe von Fenbendazol noch nach Gabe von Moxidectin Hinweise für eine Aktivierung inhibierter Larvenstadien und einen nachfolgenden Larvenschlupf gefunden werden.

In Übereinstimmung mit Love und Mckeand (1997) sowie Klei und French (1998) sollte unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieses Versuches insbesondere bei der anthelminthischen Behandlung solcher Pferde Vorsicht geboten sein, bei denen unter Berücksichtigung von Wirts- und Umweltfaktoren mit einer großen Bürde wandständiger Cyathostomenstadien zum Zeitpunkt der Behandlung zu rechnen ist. Da die stärksten Reaktionen um sich entwickelnde vierte Larven beobachtet wurden und es keine Hinweise für eine Aufhebung der Entwicklungshemmung der EL3 nach anthelminthischer Medikation gab, ist das Risiko der Induktion klinischer Symptome durch Anthelminthikumgabe v.a. dann gegeben, wenn sich zahlreiche DL in der Dickdarmschleimhaut befinden. Dies ist im Frühjahr, d.h. zum Zeitpunkt des physiologischen Larvenschlupfes der Fall, wenn sich die dritten Larven nach Aufhebung der Entwicklungshemmung synchron zu vierten Larven weiterentwickelt haben. Dagegen ist die Gabe eines entsprechenden Anthelminthikums nach

Aufstallung der Tiere im Spätherbst, wenn die Bürde entwicklungsgehemmter dritter Cyathostomenstadien maximal ist, vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse eher als risikolos einzustufen.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, ob bei Pferden durch die Gabe von Anthelminthika Symptome einer larvalen Cyathostominose ausgelöst werden können. Im Zentrum des Interesses stehen dabei die Anthelminthika Moxidectin und Fenbendazol, die aufgrund ihrer larviziden Wirksamkeit als Mittel der ersten Wahl für die kausale Therapie und Metaphylaxe der larvalen Cyathostominose angesehen werden.

Der Versuch wird an 24 Ponyfohlen durchgeführt, die in die folgenden Gruppen unterteilt werden:

1. Nicht-infizierte Ponys (Kontrollgruppe C-0),
2. Natürlich-infizierte, unbehandelte Ponys (Kontrollgruppe C-I),
3. Natürlich-infizierte, Fenbendazol-behandelte Ponys (Gruppe F),
4. Natürlich-infizierte, Moxidectin-behandelte Ponys (Gruppe M).

In dem Zeitraum zwischen Aufstallung und Medikation der Tiere werden in wöchentlichen Abständen an 7 Terminen bei allen Ponys Blut- und Kotuntersuchungen und eine Prüfung des Allgemeinzustandes durchgeführt. Nach Medikation der Ponys folgen nach 1-4, 6, 8, 10 und 14 Tagen weitere Blut- und Kotuntersuchungen, die ebenfalls von einer Prüfung des Allgemeinbefindens begleitet werden. Darüber hinaus werden zur Ermittlung der Cyathostomenbürden und für histopathologische Untersuchungen 2, 4, 6 und 14 Tage nach Behandlungsende pro Termin jeweils zwei Ponys aus den Gruppen F und M seziiert. Die Sektion der Ponys aus den Kontrollgruppen C-I und C-0 erfolgt zuletzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen vor und nach Medikation werden gruppenvergleichend ausgewertet.

Vor der Behandlung zeigen die infizierten Ponys der Gruppen C-I, F und M im Gegensatz zu den nicht-infizierten Ponys der Gruppe C-0 typische klinische und subklinische Symptome eines Cyathostomenbefalls. Im Anschluss an die Behandlung wird bei keinem Pony eine Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes beobachtet. In der Gruppe F wird in den ersten vier Tagen nach Fenbendazol-Gabe im Gegensatz zu den anderen Gruppen ein Anstieg der Globuline beobachtet, der bis zum 2. Tag nach Behandlungsende mit einem signifikanten Anstieg der gamma-Globuline verbunden ist.

Im Rahmen der post mortalen Untersuchungen werden bei allen infizierten, nicht-behandelten Kontrollponys sowohl mukosale als auch lumenale Cyathostomenstadien gefunden, doch sind

die Cyathostomenbürden gering. Die Larven verursachen in der Dickdarmschleimhaut eine granulomatöse Entzündung, deren Ausmaß einen Zusammenhang mit der Larvengröße zeigt. In den Gruppen F und M deutet die Reduktion der Cyathostomenbürden mit wachsendem Abstand zur Medikation auf eine Anthelminthikumwirkung hin. Bei den Fenbendazol-behandelten Ponys differieren die histologischen Veränderungen deutlich von den Befunden der Gruppe C-I. Neben einer lokalen Infiltration mit Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten um sich entwickelnde Larven wird eine morphologische Schädigung dieser Cyathostomenstadien beobachtet. Gleichzeitig liegt ein größerer Anteil dieser Larven näher an der Schleimhautoberfläche als bei den unbehandelten Kontrollen. In einigen Fällen kommt es sogar zum Durchbruch in das Darmlumen. Diese Beobachtungen weisen auf eine Abstoßung der offensichtlich geschädigten oder toten Larven in das Darmlumen nach Fenbendazol-Behandlung hin. Nach Behandlung mit Moxidectin werden an den untersuchten Terminen keine vergleichbaren Reaktionen der Dickdarmschleimhaut beobachtet. Hinweise für eine Aktivierung entwicklungsgehemmter dritter Larven mit nachfolgendem Larvenschlupf fehlen in beiden Behandlungsgruppen.

Die nach Fenbendazol-Behandlung um submuköse vierte Larven zu beobachtende entzündliche Infiltration der Dickdarmschleimhaut ist vermutlich die Ursache für den Anstieg der Globulinfraction im Blut dieser Tiere, doch sind die Cyathostomenbürden dieser Ponys offensichtlich zu gering um klinische Symptome hervorzurufen. Allerdings lassen die histologischen Veränderungen vermuten, dass die Abstoßung defekter vierter Larven durch den Wirt bei größeren Cyathostomenbürden in klinischen Symptomen resultieren kann. Demgegenüber spielt eine Aufhebung der Hypobiose dritter Larven bzw. ein aktiver Larvenschlupf nach anthelminthischer Behandlung in diesem Pathomechanismus offensichtlich keine Rolle.

In Anbetracht der Ergebnisse dieses Versuches ist besonders im Frühjahr bei dem Einsatz larvizid wirksamer Anthelminthika Vorsicht geboten, da zu diesem Zeitpunkt bedingt durch das Ende der Hypobiose die Zahl sich entwickelnder vierter Larven in der Dickdarmschleimhaut und damit die Gefahr der Induktion klinischer Symptome maximal ist.

7. Summary

The goal of this study is to investigate the possibility of inducing clinical signs of larval cyathostomosis by anthelmintic treatment. Under investigation are Moxidectin and Fenbendazol which, due to their larvicidal efficacy, are nowadays the first choice for therapy and prevention of larval cyathostomosis.

The test is executed with 24 pony foals, which are separated into four groups:

1. Not infected foals (control group C-0)
2. Naturally infected, untreated foals (control group C-I)
3. Naturally infected foals treated with Fenbendazol (group F)
4. Naturally infected foals treated with Moxidectin (group M)

Clinical examinations as well as examinations of blood and fecal samples of all ponies are done weekly for seven consecutive weeks between housing and medication. These examinations are repeated on day 1-4, 6, 8, 10 and 14 after medication occurred. In order to measure the cyathostome burden and also for the histopathological examination, two foals from groups F and M respectively are necropsied on days 2, 4, 6 and 14 after medication. Finally, the foals from the groups C-0 and C-I are necropsied. All test results are compared statistically within and between the four groups.

In opposite to the pony foals from group C-0 (not infected animals), most foals from the groups C-I, F and M show typical clinical and subclinical signs of an infection with cyathostomes. After medication the clinical condition none of the foals deteriorates. However, during the first four days after Fenbendazol treatment the ponies show an increase of globulins due to a significant increase of gamma-globulins for the first two days.

Mucosal as well as luminal cyathostomes are discovered during the post mortal examinations of infected, untreated foals (control group C-I). The cyathostome burden is rather small though. The larvae in the mucosa of the large intestine cause a granulomatous inflammation. The degree of inflammation is directly related to the size of the larvae. With increasing intervals between medication and measurement the cyathostome burden diminishes in the animals of groups F and M. This indicates an anthelmintic effect. The histological changes of the foals in group F clearly differ from the results in group C-I. After Fenbendazol-treatment a local infiltration with lymphocytes and eosinophils around developing larvae occurs and

morphological damage of cyathostomes is noticed. Also, compared to the findings in group C-I, a larger portion of larvae lies closer to the mucosal surface. In some cases the larvae even emerged into the gut lumen. These observations indicate a rejection of apparently damaged or dead larvae into the gut lumen after Fenbendazol treatment. Such reactions are not discovered in the mucosa of the large intestine after treatment with Moxidectin. In both groups (F and M) there are no indications for an activation of inhibited third stage larvae and their subsequent emergence.

The severe tissue inflammation around damaged fourth stage larvae in the submucous layer in group F is a likely cause for the increase of the globulin fraction in the blood that is observed in this study. However, no clinical signs could be detected. Possibly, the cyathostome burdens of the naturally infected foals are not severe enough to induce clinical disease. However, histopathological findings suggest that symptoms after treatment with Fenbendazol are most likely due to rejection of damaged fourth stage larvae by the host itself and not caused by active evasion of cyathostomes into the gut lumen or associated with third stage larvae.

For a practical point of view, special caution with larvicidal treatment of cyathostomes should be exerted in spring, since then the number of developing larvae and conclusively, risk of clinical symptoms induced by successful treatment are highest.

8. Anhang

Anhangstab. A.1.: Referenzbereiche für die im Rahmen dieses Versuches bestimmten Blutparameter

Parameter	Referenzbereich	Einheit	Quelle
Leukozyten (WBC)	5-10	x 10 ⁹ /l	MVK ¹
Lymphozyten (Lymph.)	>45 ^Σ	%	Jain, 1993
neutrophile Granuloz. (Neutr.)	<45 ^Σ	%	Jain, 1993
eosinophile Granuloz. (Eos.)	0-4	%	MVK ¹
Monozyten (Monoz.)	0-5	%	MVK ¹
Erythrozyten (RBC)	6-10	x 10 ¹² /l	MVK ¹
Hämoglobin (HGB)	6,8-10,6	mmol/l	MVK ¹
Hämatokrit (HCT)	30-40	l/l	MVK ¹
Gesamteiweiß (GE)	55-75	g/l	MVK ¹
Albumin (Alb.)	45-60	%	MVK ¹
Globuline (Glob.)	40-55	%	MVK ¹
alpha1-Globuline	4-6	%	MVK ¹
alpha2-Globuline	5-13	%	MVK ¹
beta1-Globuline	12-17	%	MVK ¹
beta2-Globuline	10-20	%	MVK ¹
gamma-Globuline	8-22	%	MVK ¹
Fructosamin (Fruct.)	196,3-317,5	µmol/l	Murphy et al., 1997
Alkalische Phosphatase (AP)	-650 ^Σ	U/l	MVK ¹
Natrium (Na)	125-150	mmol/l	MVK ¹
Chlorid (Cl)	95-105	mmol/l	MVK ¹
Kalium (K)	2,8-4,5	mmol/l	MVK ¹
Calcium (Ca)	2,5-3,4	mmol/l	MVK ¹
Magnesium (Mg)	0,7-0,9	mmol/l	MVK ¹

^Σ Referenzbereiche für Fohlen (6 Monate)¹ Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik, Professur für Innere Krankheiten der Pferde, der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.	
F	F-2	17	-6	15,34	38,4	52,2	3,7	4,3	8,27	6,9	0,32	65,0	48,8	16,2	178	906	140	100	5,1	2,5	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	14,54	28,5	63,4	3,5	2,9	7,76	6,7	0,29	64,7	49,5	15,2	184	851	136	102	4,8	2,6	0,66	22,9	2,8	16,7	14,1	33,2	10,4	
			-4	15,01	31,6	61,3	3,5	1,6	7,47	6,4	0,28	63,9	48,5	15,4	177	772	134	98	4,5	2,6	0,61	*	*	*	*	*	*	
			-3	20,99	30,7	60,3	2,6	2,4	8,01	6,7	0,31	66,4	51,2	15,2	166	721	137	104	5,7	2,4	0,77	*	*	*	*	*	*	
			-2	16,23	28,4	64,0	3,0	2,7	7,65	6,4	0,29	61,1	46,8	14,3	170	699	139	105	5,3	2,3	0,71	*	*	*	*	*	*	
			-1	17,71	23,4	69,4	2,8	2,4	7,71	6,3	0,29	60,3	47,9	12,4	151	634	139	104	5,2	2,3	0,68	*	*	*	*	*	*	
			0	14,40	32,1	58,6	4,2	2,5	6,43	5,4	0,24	60,3	47,8	12,5	143	615	135	100	5,0	2,3	0,65	18,5	1,7	16,6	23,3	25,8	14,1	
			x	22,51	37,9	56,4	2,7	1,1	5,92	5,1	0,23	62,0	49,0	13,0	139	621	134	99	4,7	2,5	0,76	*	*	*	*	*	*	
			1	14,66	30,0	62,6	3,7	1,9	6,85	5,8	0,26	64,8	51,8	13,0	141	635	140	101	4,4	2,7	0,72	18,8	1,4	16,6	20,3	27,9	15,1	
			2	8,38	33,5	59,9	2,5	1,1	6,73	5,7	0,26	68,8	55,2	13,6	153	652	141	101	5,5	2,4	0,73	17,2	4,1	16,2	15,4	31,7	15,4	
			3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
F	F-2	27	-6	10,82	26,9	63,2	4,7	2,4	8,34	6,6	0,28	61,5	35,2	26,3	261	325	137	101	4,6	2,5	0,65	40,7	2,7	15,8	10,5	15,2	15,2	
			-5	10,82	26,9	63,2	4,7	2,4	8,34	6,6	0,28	61,5	35,2	26,3	261	325	137	101	4,6	2,5	0,65	40,7	2,7	15,8	10,5	15,2	15,2	
			-4	10,95	27,3	64,0	5,0	1,7	7,4	5,9	0,25	63,9	38,8	25,1	260	453	135	99	4,3	2,5	0,68	*	*	*	*	*	*	
			-3	13,58	23,0	69,0	4,1	0,8	7,65	6,0	0,26	62,3	36,4	25,9	240	465	135	98	4,4	2,3	0,83	*	*	*	*	*	*	
			-2	13,23	22,3	71,7	3,2	1,1	8,14	6,5	0,28	64,9	37,8	27,1	260	388	139	99	4,8	2,2	0,62	*	*	*	*	*	*	
			-1	16,58	42,3	51,8	2,3	2,3	8,43	6,8	0,30	68,0	42,6	25,4	254	398	138	102	4,8	2,3	0,58	*	*	*	*	*		

Gruppe	Unterg.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.		
F	F-4	8	-6	11,85	33,6	60,2	4,4	0,9	12,78	9,4	0,43	68,9	43,0	25,9	242	801	139	101	5,2	2,5	*	*	*	*	*	*	*		
			-5	15,31	27,3	64,5	3,9	2,5	10,46	7,8	0,35	62,2	35,8	26,4	243	985	140	103	4,7	2,6	0,66	43,1	3,5	17,4	10,6	14,3	11,1		
			-4	9,43	32,6	57,6	4,2	2,9	18,14	13,0	0,61	55,4	30,2	25,2	241	857	135	97	4,0	2,5	0,67	*	*	*	*	*	*	*	
			-3	21,61	36,6	58,0	2,7	1,9	11,24	9,7	0,39	60,6	32,3	28,3	253	930	138	97	3,2	2,4	0,78	*	*	*	*	*	*	*	
			-2	15,45	18	74,4	2,9	3,1	8,30	6,3	0,28	56,2	31,5	24,7	223	860	140	102	4,5	2,4	0,57	*	*	*	*	*	*	*	
			-1	19,05	30,8	61,5	3,3	2,9	9,07	7,0	0,31	62,6	39,0	23,6	209	770	138	103	4,6	2,4	0,68	*	*	*	*	*	*	*	
			0	19,29	31,3	60,9	3,3	2,9	9,25	7,2	0,32	60,3	35,8	24,5	222	801	136	99	4,8	2,1	0,88	36,9	2,3	18,2	9,8	19,3	13,5		
			x	19,16	28,6	63,4	3,7	2,5	8,49	6,5	0,30	61,4	38,5	22,9	214	754	134	97	4,4	2,6	0,77	*	*	*	*	*	*	*	
			1	18,94	27,8	65,1	2,7	3,0	8,93	7,0	0,31	59,7	38,5	21,2	208	718	137	97	3,8	2,7	0,75	36,4	4,3	15,8	12,6	16,1	14,0		
			2	20,29	26,5	66,2	2,4	3,4	9,86	7,7	0,34	64,6	40,7	23,9	218	759	138	96	4,4	2,7	0,76	37,4	4,2	15,9	12,7	15,8	14,7		
			3	18,80	21,9	70,5	2,8	3,0	9,54	7,6	0,34	62,8	39,4	23,4	230	722	139	100	3,8	2,5	0,74	*	*	*	*	*	*	*	
			4	20,37	20,9	71,6	2,7	3,0	9,15	7,4	0,32	70,6	43,5	27,1	225	715	139	101	4,0	2,6	0,72	35,9	6,0	14,4	13,4	16,1	14,2		
			6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F	F-4	21	-6	10,44	40,9	54,1	3,7	0,5	9,87	8,5	0,38	81,9	52,8	29,1	291	914	138	99	5,4	2,4	*	*	*	*	*	*	*		
			-5	11,96	35,3	57,3	4,2	1,2	9,33	8,0	0,35	83,0	57,1	25,9	290	680	139	100	4,8	2,5	0,75	32,4	3,8	14,3	13,5	26,6	9,3		
			-4	10,45	38,7	54,1	4,9	0,4	8,70	7,4	0,33	77,1	52,2	24,9	292	603	134	94	4,1	2,5	0,68	*	*	*	*	*	*	*	
			-3	15,04	34,3	56,7	3,2	0,8	9,71	8,4	0,38	77,3	50,9	26,4	277	547	137	93	4,8	2,6	0,88	*	*	*	*	*	*	*	
			-2	13,13	34,6	59,0	3,5	1,0	9,45	8,3	0,36	79,3	52,9	26,4	294	548	142	100	4,9	2,3	0,86	*	*	*					

Gruppe	Unterg.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.		
F	F-6	13	-6	12,82	37,8	58,3	2,3	0,7	8,34	7,2	0,32	60,3	33,5	26,8	269	349	137	98	4,8	2,2	*	*	*	*	*	*	*		
			-5	11,34	26,4	65,9	4,2	0,9	7,6	6,6	0,29	64,2	38,9	25,3	266	420	140	102	5,1	2,6	0,74	37,4	2,1	21,7	8,4	16,8	13,7		
			-4	13,75	24,8	68,8	3,5	0,6	7,5	6,4	0,29	61,5	35,8	25,7	273	438	136	99	4,6	2,5	0,66	*	*	*	*	*	*	*	
			-3	12,50	25,0	67,7	3,0	1,5	6,35	5,4	0,25	58,4	34,2	24,2	240	366	137	95	4,1	2,4	0,89	*	*	*	*	*	*	*	
			-2	11,69	24,2	69,1	3,5	1,9	6,99	6,1	0,28	56,8	31,5	25,3	259	372	138	102	4,7	2,3	0,80	*	*	*	*	*	*	*	
			-1	13,21	26,9	66,6	2,6	2,3	7,73	7,0	0,31	61,9	37,0	24,9	239	399	138	99	4,6	2,2	0,70	*	*	*	*	*	*	*	
			0	12,27	26,8	62,7	4,9	3,1	6,85	6,2	0,27	59,8	36,5	23,3	228	393	138	98	4,4	2,1	0,75	35,1	2,0	17,4	11,9	18,4	15,2		
			x	12,29	25,6	66,2	3,4	3,1	6,13	5,6	0,25	60,3	38,7	21,6	214	384	134	100	4,1	2,5	0,79	*	*	*	*	*	*	*	
			1	11,18	20,6	71,3	3,2	3,5	6,85	6,3	0,27	60,7	39,1	21,6	215	370	139	99	4,6	2,6	0,84	34,6	4,8	14,0	11,8	18,7	16,1		
			2	11,36	26,9	65,2	3,1	3,4	6,76	6,0	0,27	62,7	40,9	21,8	220	373	138	97	4,5	2,6	0,80	36,1	3,2	15,0	11,5	18,2	15,9		
			3	10,29	20,3	69,7	4,8	3,4	6,14	5,5	0,25	60,4	39,0	21,4	225	355	136	102	4,3	2,4	0,73	*	*	*	*	*	*	*	
			4	10,8	14,8	74,3	5,0	4,0	7,45	6,8	0,30	72,3	45,0	27,3	220	373	139	100	4,5	2,5	0,74	36,7	3,8	15,5	11,6	17,6	14,8		
			6	7,64	11,1	75,4	8,4	3,1	6,02	5,4	0,24	71,5	46,5	25	249	365	142	103	4,8	2,6	0,63	35,4	3,1	16,9	8,9	20,9	15,0		
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
F	F-6	23	-6	14,02	32,4	58,1	4,2	1,6	9,9	8,6	0,38	63,1	32,4	30,7	292	459	138	99	4,7	2,4	*	*	*	*	*	*	*		
			-5	15,71	29,9	62,7	3,6	1,7	9,9	8,7	0,38	67,4	38,5	28,9	291	648	138	100	4,7	2,4	0,7	43,6	3,7	14,7	10,2	14,4	13,4		
			-4	19,08	29,2	63,6	3,2	2,0	11,26	10,0	0,44	68,4	38,0	30,4	309	643	137	97	4,3	2,5	0,78	*	*	*	*	*	*	*	
			-3	19,49	33,7	59,9	3,6	1,6	10,78	9,5	0,42	67,0	35,5	31,5	305	569	138	95	5,2	2,4	1,03	*	*	*	*	*	*	*	
			-2	17,25	36,8	57,0	2,4	2,3	10,26	9,1	0,40																		

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.
F	F-14	18	-6	10,29	28,5	59,9	5,5	4,7	9,98	8,1	0,36	59,7	35,2	24,5	238	412	138	98	5,2	2,4	*	*	*	*	*	*	*
			-5	10,87	37,5	51,7	5,5	2,2	10,14	8,2	0,37	63,1	38,4	24,7	257	497	136	102	4,8	2,6	0,74	39,3	4,3	15,1	9,5	16,9	14,9
			-4	11,16	36,5	63,2	5,6	2,1	9,7	8,0	0,36	62,2	37,8	24,4	244	433	134	96	4,5	2,5	0,74	*	*	*	*	*	*
			-3	11,32	36,7	54,9	4,5	2,6	9,53	8,0	0,36	64,6	39,8	24,8	232	398	135	96	4,7	2,4	0,96	*	*	*	*	*	*
			-2	9,58	36,9	53,2	4,7	3,3	9,07	7,6	0,35	61,6	37,3	24,3	235	366	137	99	4,8	2,1	0,66	*	*	*	*	*	*
			-1	10,11	30,7	57,7	4,8	4,2	9,4	8,2	0,37	62,6	38,4	24,2	232	349	140	102	4,9	2,2	0,7	*	*	*	*	*	*
			0	10,11	30,7	57,7	4,8	4,2	9,4	8,2	0,37	62,6	38,4	24,2	232	349	140	102	4,9	2,2	0,7	37,3	4,5	13,8	14,6	17,5	12,3
			x	10,85	31,7	56,8	5,6	3,3	9,02	7,9	0,35	64,0	40,2	23,8	216	311	139	103	4,5	2,4	0,73	*	*	*	*	*	*
			1	10,93	43,2	47,6	4,5	2,6	8,95	7,8	0,35	63,4	39,2	24,2	222	347	137	98	4,6	2,3	0,82	47,9	2,0	14,6	9,3	12,6	13,6
			2	11,70	41,2	49,0	4,0	3,5	8,02	7,0	0,31	65,8	41,8	24,0	216	347	137	98	3,8	2,2	0,71	36,9	4,5	12,5	13,2	18,8	14,1
			3	11,23	42,3	48,5	4,1	3,0	7,79	6,8	0,30	61,7	38,5	23,2	209	323	134	97	4,5	2,5	0,81	*	*	*	*	*	*
			4	10,89	43,1	47,8	4,4	3,0	8,33	7,4	0,33	66,3	41,4	24,9	225	350	133	97	4,3	2,5	0,78	36,7	4,3	12,7	14,3	18,3	13,7
			6	10,02	39,5	50,8	4,2	3,6	8,53	7,4	0,33	63,8	41,4	22,4	209	328	139	99	4,3	2,6	0,87	40,4	2,2	13,2	14,1	17,8	12,4
			8	9,84	37,0	52,0	4,9	4,2	8,02	7,0	0,32	65,5	42,5	23,0	234	332	138	101	4,2	2,5	0,78	*	*	*	*	*	*
			10	10,0	34,5	55,7	3,8	4,3	8,28	7,3	0,32	63,1	38,5	24,6	227	351	139	101	4,7	2,4	0,63	36,9	3,1	14,2	15,0	18,2	12,6
			14	6,47	30,0	51,8	12,9	2,5	8,45	7,4	0,34	69,3	43,7	25,6	244	315	139	105	4,3	2,4	0,59	35,7	12,1	8,8	12,9	17,5	13,0
F	F-14	19	-6	21,39	25,7	62,1	4,1	1,6	10,31	8,0	0,37	61,9	29,7	32,2	252	877	140	99	5,0	2,3	*	*	*	*	*	*	*
			-5	19,85	19,6	72,8	4,3	0,7	10,06	8,0	0,36	64,5	35,2	29,3	273	1355	138	101	4,7	2,5	0,77	45,1	4,6	15,5	10,5	15,5	8,7
			-4	19,55	17,0	74,2	4,9	0,9	9,84	7,8	0,34	66,9	35,8	31,1	294	983	138	99	4,4	2,2	0,73	*	*	*	*	*	*
			-3	21,29	27,6	65,3	3,1	0,7	9,32	7,4	0,34	63,2	32,1	31,1	270	703	136	96	4,3	2,1	0,76	*	*	*	*	*	*
			-2	16,96	23,7	70,2	3,6	0,7	9,73	7,8	0,35	61,8	30,9	30,9	268	578	141	101	4,9	2,3	0,72	*	*	*	*	*	*
			-1	20,40	19,8	72,8	4,5	0,5	9,59	7,7	0,34	62,0	32,6	29,4	271	531	141	99	4,3	2,2	0,76	*	*	*	*	*	*
			0	20,40	19,8	72,8	4,5	0,5	9,59	7,7	0,34	62,0	32,6	29,4	271	531	141	99	4,3	2,2	0,76	49,4	1,6	13,6	12,1	11,6	11,6
			x	21,23	21,5	71,6	4,1	0,3	9,08	7,2	0,33	58,9	29,7	29,2	251	469	139	103	4,2	2,4	0,85	*	*	*	*	*	*
			1	18,85	27,1	66,4	3,8	0,1	8,56	6,9	0,31	58,7	30,3	28,4	261	517	140	99	4,3	2,2	0,72	42,2	1,5	13,3	10,8	19,4	12,7
			2	19,62	22,5	71,9	3,5	0,1	8,8	7,1	0,32	62,5	33,4	29,1	268	522	141	99	4,1	2,1	0,73	44,4	5,8	13,3	10,5	11,6	14,4
			3	19,86	21,9	71,8	3,9	0,3	8,36	6,7	0,31	59,8	32,2	27,6	261	452	135	97	4,3	2,4	0,77	*	*	*	*	*	*
			4	18,21	30,0	63,9	3,9	0,2	7,75	6,3	0,28	59,7	31,5	28,2	256	475	134	98	4,4	2,5	0,71	45,4	4,8	13,5	10,4	11,5	14,4
			6	16,85	21,5	71,3	4,2	0,7	8,29	6,7	0,30	59,8	33,4	26,4	251	444	139	100	4,5	2,6	0,79	43,8	4,9	15,0	10,6	12,7	13,0
			8	18,98	17,5	75,3	4,0	0,8	8,33	6,8	0,30	60,3	33,5	26,8	266	417	141	103	4,5	2,4	0,83	*	*	*	*	*	*
			10	20,53	35,8	57,9	3,5	0,8	8,25	6,7	0,30	60,5	32,0	28,5	250	439	142	103	4,8	2,4	0,67	44,6	4,3	14,0	10,4	11,8	14,9
			14	14,85	18,9	73,6	3,8	1,7	8,48	7,0	0,32	63,4	34,9	28,5	267	526	142	105	4,5	2,6	0,68	41,7	3,8	15,9	10,3	13,5	14,8

Gruppe	Unterg.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.	
M	M-2	15	-6	11,80	44,1	49,1	2,6	3,2	8,68	7,3	0,32	58,5	36,7	21,8	220	405	133	94	4,8	2,2	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	19,65	26,7	61,8	6,2	2,8	8,84	7,0	0,31	65,2	41,0	24,2	260	539	140	104	5,2	2,5	0,73	32,6	1,5	17,9	10,4	23,2	14,3	
			-4	13,21	48,0	44,0	4,6	1,5	7,59	6,5	0,28	64,6	45,5	19,1	213	540	132	99	5,1	2,5	0,68	*	*	*	*	*	*	
			-3	9,07	39,7	48,9	4,0	2,4	7,06	5,9	0,26	62,4	44,4	18,0	197	493	134	99	4,6	2,4	0,74	*	*	*	*	*	*	
			-2	8,20	33,1	58,2	4,8	1,6	6,38	5,6	0,24	55,4	39,2	26,2	178	475	138	103	4,8	2,4	0,76	*	*	*	*	*	*	
			-1	8,22	25,8	66,2	2,7	3,0	5,79	5,1	0,22	49,9	36,7	13,2	165	521	135	102	4,5	2,2	0,58	*	*	*	*	*	*	
			0	9,04	37,6	54,7	4,2	1,4	5,59	5,0	0,22	49,3	36,8	12,5	148	512	131	99	4,7	2,2	0,67	25,7	1,9	17,2	16,9	22,2	16,3	
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	9,65	40,0	51,0	2,8	3,3	5,25	4,7	0,20	50,8	38,3	12,5	143	499	133	103	5,0	2,2	0,59	24,5	2,5	17,4	17,1	21,9	16,9	
			2	4,23	45,3	45,4	1,5	2,6	5,35	4,7	0,21	50,8	38,4	12,4	145	488	132	98	6,3	2,4	0,72	23,2	3,0	17,5	17,3	21,6	17,4	
			3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
M	M-2	26	-6	13,34	32,9	61,7	2,7	1,4	10,42	8,4	0,37	54,9	36,0	18,9	168	1011	137	100	4,8	2,4	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	11,15	25,8	64,4	5,0	2,0	10,46	8,3	0,37	55,9	36,9	19,0	170	917	137	101	4,8	2,5	0,63	31,8	5,5	18,2	19,7	12,0	12,7	
			-4	13,31	41,8	51,3	3,7	1,4	10,10	8,1	0,35	56,5	37,8	18,7	176	815	134	101	4,3	2,3	0,58	*	*	*	*	*	*	
			-3	14,35	46,1	44,4	2,7	2,5	9,25	7,4	0,33	61,1	41,0	20,1	164	684	134	95	4,4	2,3	0,72	*	*	*	*	*	*	
			-2	15,55	44,3	51,2	2,3	1,0	8,96	7,2	0,31	63,4	42,9	20,5	186	621	139	102	4,9	2,3	0,80	*	*	*	*	*	*	
			-1	14,24	37,5	56,7	2,6	1,3	8,65	7,1	0,31	62,0	42,7	19,3	184	699	139	103	4,7	2,3	0,60	*	*	*	*	*	*	
			0	13,36	32,3	58,2	4,4	2,3	8,50	7,0	0,31	58,4	40,5	17,9	1													

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.	
M	M-4	9	-6	9,54	45,5	47,1	4,0	2,4	10,55	8,3	0,40	58,8	30,4	28,4	248	1116	139	101	4,7	2,5	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	15,18	35,9	55,1	4,1	2,5	8,57	7,1	0,32	71,4	47,7	23,7	250	1071	138	101	4,9	2,5	0,73	34,9	3,1	16,7	12,6	23,1	9,6	
			-4	11,57	34,2	55,7	5,1	3,0	8,57	7,1	0,32	72,1	47,9	24,2	257	786	135	98	4,4	2,6	0,71	*	*	*	*	*	*	
			-3	12,78	42,1	51,5	2,7	2,5	8,65	7,0	0,33	69,8	47	22,8	241	673	137	97	4,6	2,6	0,78	*	*	*	*	*	*	
			-2	12,02	37,7	53,3	4,0	3,1	8,13	6,6	0,31	69,9	47,8	22,1	247	623	138	102	4,7	2,4	0,84	*	*	*	*	*	*	
			-1	11,88	25,1	62,5	4,9	4,9	8,07	6,8	0,31	73,3	51,7	21,6	228	566	139	102	5,1	2,2	0,71	*	*	*	*	*	*	
			0	14,60	40,1	50,8	4,0	3,2	7,69	6,4	0,29	70,5	49,7	20,8	227	583	137	99	4,8	2,4	0,68	28,4	2,3	17,2	15,0	26,2	10,8	
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	14,22	40,4	50,1	3,9	3,7	7,78	6,5	0,30	72,6	52	20,6	222	612	137	100	4,4	2,5	0,68	27,9	2,8	16,9	15,8	25,8	10,9	
			2	15,22	35,8	54,8	4,3	2,7	7,15	6,0	0,27	73,3	52,4	20,9	207	541	136	99	4,6	2,7	0,69	27,3	3,3	16,5	16,5	25,3	11	
			3	16,56	37,2	53,1	4,5	2,9	7,17	6,0	0,27	72,8	52,8	20,0	222	572	133	97	4,5	2,7	0,65	*	*	*	*	*	*	
			4	10,25	49,2	44,2	2,4	2,3	9,42	7,8	0,38	80,4	58,8	21,6	215	578	144	98	5,2	2,6	0,69	36,4	3,2	16,2	11,5	18,8	13,8	
			6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
M	M-4	28	-6	9,40	28,0	62,3	5,1	2,8	7,56	6,3	0,28	59,3	36,2	23,4	280	566	135	99	4,6	2,5	0,68	39	4,2	18,1	9,6	14,5	14,6	
			-5	9,40	28,0	62,3	5,1	2,8	7,56	6,3	0,28	59,3	36,2	23,4	280	566	135	99	4,6	2,5	0,68	39	4,2	18,1	9,6	14,5	14,6	
			-4	13,48	17,8	68,4	8,5	2,5	7,58	6,5	0,28	66,6	41,9	24,7	286	509	135	98	4,0	2,5	0,70	*	*	*	*	*	*	
			-3	15,35	34,1	55,7	3,5	2,0	7,60	6,5	0,29	61,8	37,1	24,7	265	472	134	97	4,5	2,3	0,94	*	*	*	*	*	*	
			-2	13,49	30,2	61,3	4,6	1,8	7,49	6,4	0,28	63,1	38,5	24,6	268	449	140	103	4,7	2,1	0,77	*	*	*	*	*	*	
			-1	12,42	30,4	60,2	4,7	2,6	7,82	7,0	0,30	69,8	45,4	24,4	265	484	139	102	4,8	2,2	0,66	*	*	*	*	*	*	
			0	13,41	35,3	54,7	5,5	2,9	6,71	6,0	0,26	66,8	43,3	23,5	260	477	137	99	4,5	2,2	0,68	33,7	2,8	15,7	11,0	20	16,7	
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	14,74	34,1	55,8	4,2	3,9	7,05	6,3	0,28	69,1	44,8	24,3	265	503	138	99	4,8	2,3	0,77	32,7	4,0	16,1	11,2	20,1	15,9	
			2	14,26	32,6	58,3	3,9	3,2	7,00	6,4	0,28	75,7	49,8	25,9	281	531	135	96	3,9	2,5	0,88	31,6	5,2	16,4	11,4	20,2	15,1	
			3	13,00	28,6	62,1	4,5	3,0	7,07	6,4	0,28	70,6	46,2	24,4	394	501	136	99	4,4	2,5	0,65	*	*	*	*	*	*	
			4	8,75	33,6	56,0	2,0	2,9	5,95	5,4	0,24	71,9	47,5	24,4	259	513	143	100	5,5	2,6	0,72	29,1	2,9	16,2	15,7	25,6	10,6	
			6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.	
M	M-6	11	-6	14,51	50,7	37	4,3	3,0	12,35	10,0	0,45	65,1	34,2	30,9	282	388	141	97	5,2	2,4	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	12,71	41,4	48,4	5,2	2,5	11,78	9,8	0,43	73,2	43,3	29,9	290	485	139	98	5,0	2,5	0,78	43,6	2,2	16,5	11,9	19,2	6,6	
			-4	16,61	45,2	46,2	4,9	1,7	11,93	10,0	0,44	69,6	38,5	31,1	307	494	136	96	5,0	2,5	0,8	*	*	*	*	*	*	
			-3	14,35	42,0	52,0	3,2	1,7	11,07	9,3	0,41	65,6	36,1	29,5	292	428	136	95	5,0	2,4	0,96	*	*	*	*	*	*	
			-2	12,36	40,5	50,4	4,8	2,0	10,65	9,1	0,40	64,9	36,3	28,6	285	392	139	102	5,5	2,2	0,78	*	*	*	*	*	*	
			-1	11,56	24,5	64,7	5,9	2,5	10,34	8,9	0,39	63,7	36,3	27,4	266	362	141	102	5,2	2,4	0,73	*	*	*	*	*	*	
			0	16,01	47,5	43,2	5,1	1,8	9,67	8,4	0,36	59,9	32,8	27,1	256	453	137	99	5,4	2,2	0,77	41,9	2,4	16,7	15,4	14,4	9,2	
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	15,54	49,1	43,6	4,1	1,5	10,12	8,8	0,38	63,3	36,2	27,1	260	474	138	100	4,8	2,4	0,82	41,5	3,6	16,0	15,2	14,2	9,6	
			2	17,39	51,0	39,0	3,2	1,2	10,11	8,7	0,39	63,8	35,6	28,2	261	473	135	97	4,7	2,6	0,72	41,1	4,7	15,3	14,9	14,0	10,0	
			3	16,54	52,7	39,3	4,7	1,7	9,53	8,3	0,36	63,6	37,6	26,0	257	469	134	97	4,8	2,5	0,73	*	*	*	*	*	*	
			4	14,99	41,6	51,7	3,2	1,8	9,29	8,2	0,35	61,3	36,7	24,6	240	432	139	100	4,8	2,5	0,71	39,5	3,3	17,0	14,6	15,9	9,7	
			6	8,77	49,4	43,3	2,9	2,1	8,69	7,5	0,34	62,4	36,6	25,8	260	474	141	98	5,4	2,5	0,8	42,1	4,0	15,8	15,9	12,2	10,0	
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
M	M-6	16	-6	16,89	47,0	45,0	3,5	3,3	12,21	9,5	0,43	65,1	34,6	30,5	274	592	141	101	5,3	2,2	*	*	*	*	*	*	*	
			-5	15,33	37,8	53,4	4,1	2,0	11,88	9,2	0,42	70,6	40,0	30,6	270	739	141	100	4,6	2,4	0,82	43,6	3,3	15,3	11,6	17,4	8,8	
			-4	18,24	42,7	49,2	4,2	1,6	11,8	9,3	0,42	67,5	37,1	30,4	280	618	137	96	4,5	2,5	0,76	*	*	*	*	*	*	
			-3	16,05	39,1	54,6	3,5	1,8	11,99	9,5	0,44	68,3	37,1	31,2	285	561	135	93	4,5	2,0	0,92	*	*	*	*	*	*	
			-2	17,11	44,2	47,3	4,2	2,1	11,6	9,4	0,43	62,4	32,0	30,4	289	495	143	100	4,5	2,0	0,77	*	*	*	*	*	*	
			-1	16,62	29,4	59,9	4,6	3,3	11,25	9,1	0,42	65,1	37,9	27,2	255	430	142	100	4,8	2,3	0,72	*	*	*	*	*	*	
			0	18,13	42,1	50,5	3,6	2,0	10,64	8,8	0,39	62,1	35,9	26,2	265	470	138	99	4,8	2,2	0,82	39,4	2,1	16,4	16,0	14,3	11,6	
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	17,97	45,6	46,3	4,4	2,1	9,93	8,3	0,36	63,3	37,5	25,8	234	480	138	99	4,6	2,3	0,77	38,9	2,9	16,7	14,2	15,5	11,8	
			2	19,61	45,8	47,7	3,1	1,7	10,87	8,9	0,40	63,3	35,7	27,6	250	491	136	98	4,6	2,4	1,01	38,3	3,7	16,9	12,4	16,7	12,0	
			3	16,60	48,4	44,3	3,7	1,6	9,98	8,4	0,36	65,3	39,3	26,0	249	482	133	95	4,0	2,5	0,78	*	*	*	*	*	*	
			4	16,81	44,0	48,1	3,6	2,0	9,78	8,1	0,36	65,5	40,2	25,3	248	480	141	102	5,0	2,5	0,71	40,5	2,4	15,5	11,5	17,7	12,5	
			6	9,96	47,6	42,8	4,3	2,0	10,93	9,1	0,41	67,1	41,1	26,0	246	477	140	98	6,4	2,5	074	38,9	1,7	17,8	11,4	18,1	12,1	
			8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.
M	M-14	5	-6	13,87	45,3	45,9	4,0	4,0	14,36	10,3	0,51	57,8	33,3	24,5	243	520	139	101	4,2	2,5	*	*	*	*	*	*	*
			-5	14,09	50,4	40,6	5,5	1,3	8,17	6,9	0,30	70,5	50,3	20,2	215	572	135	101	4,5	2,5	0,60	38,4	5,1	13,5	14,7	15,6	12,8
			-4	22,08	32,2	59,3	4,7	2,1	8,58	6,9	0,30	62,9	36,6	26,3	262	542	136	98	3,9	2,5	0,73	*	*	*	*	*	*
			-3	18,13	28,5	59,7	3,7	3,2	8,28	6,6	0,30	59,6	34,9	24,7	236	432	137	98	4,0	2,4	0,82	*	*	*	*	*	*
			-2	16,13	31,6	60,3	3,4	3,1	7,72	6,1	0,28	57,0	33,4	23,6	242	423	139	103	4,4	2,4	0,70	*	*	*	*	*	*
			-1	14,41	12,1	76,0	5,7	3,9	7,87	6,5	0,29	61,3	38,0	23,0	228	385	141	104	4,3	2,5	0,73	*	*	*	*	*	*
			0	17,32	31,1	58,1	4,8	3,8	8,25	6,8	0,30	57,6	35,3	22,6	213	369	138	104	4,7	2,7	0,92	41,8	1,7	13,4	17,4	13,1	12,6
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	17,53	34,2	57,2	3,5	3,7	7,76	6,4	0,28	59,3	35,8	23,5	224	401	136	100	4,6	2,4	0,88	39,4	3,4	12,7	16,7	14,5	13,4
			2	19,00	35,0	56,5	3,1	3,9	8,48	6,9	0,31	61,0	37,6	23,4	227	431	138	99	2,9	2,2	0,85	37,0	5,1	11,9	15,9	15,9	14,2
			3	16,93	38,5	53,1	3,4	3,2	7,86	6,5	0,29	60,5	37,2	23,3	219	451	133	99	4,3	2,6	0,89	*	*	*	*	*	*
			4	16,87	34,5	56,4	3,7	3,6	7,65	6,2	0,28	61,6	37,6	24,0	222	453	134	97	3,7	2,6	0,74	38,1	4,4	12,2	16,3	15,1	13,9
			6	16,90	34,0	56,9	3,6	3,8	8,16	6,8	0,30	64,1	40,2	23,9	228	474	140	99	2,7	2,6	0,80	35,9	3,6	13,3	15,5	14,0	17,7
			8	15,76	32,1	57,5	4,0	4,4	7,55	6,3	0,28	59,4	36,8	22,6	233	425	139	101	4,4	2,5	0,83	*	*	*	*	*	*
			10	13,9	22,1	67,0	4,0	4,7	7,96	6,6	0,29	57,8	34,8	23,0	214	405	141	104	4,6	2,5	0,80	37,9	4,9	11,5	16,3	15,1	14,4
			14	11,26	24,6	64,2	4,8	4,5	9,68	8,1	0,38	63,4	39,3	24,1	227	494	145	107	5,3	2,3	0,68	36,7	4,1	13,0	19,4	13,4	13,5
M	M-14	12	-6	12,74	41,2	54,0	2,7	1,1	10,34	8,5	0,37	56,8	27,7	29,1	271	428	138	97	4,8	2,2	*	*	*	*	*	*	*
			-5	11,92	36,6	55,4	3,8	2,4	10,02	8,1	0,35	56,8	30,6	26,2	268	545	137	100	5,3	2,6	0,77	44,2	4,2	16,9	15,5	8,1	11,1
			-4	13,44	40,8	50,6	3,2	3,2	10,29	8,5	0,36	56,9	30,6	26,3	248	668	135	98	4,7	2,6	0,81	*	*	*	*	*	*
			-3	10,02	38,3	56,6	1,8	2,4	12,81	10,2	0,47	56,0	29,9	26,1	253	552	134	95	5,0	2,0	1,08	*	*	*	*	*	*
			-2	14,56	39,1	53,9	3,0	2,3	9,06	7,3	0,32	56,7	30,5	26,2	259	546	140	102	4,4	2,1	1,04	*	*	*	*	*	*
			-1	18,56	42,9	49,5	2,4	3,7	8,79	7,2	0,31	53,0	29,6	23,4	229	536	139	103	5,0	2,3	0,67	*	*	*	*	*	*
			0	16,43	44,3	45,3	5,9	2,5	8,44	6,9	0,29	58,7	36,0	22,7	230	443	137	101	4,9	2,5	0,74	40,2	1,2	18,9	10,9	14,4	14,3
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	15,96	38,8	50,9	5,1	3,1	8,75	7,1	0,31	58,8	36,0	22,8	226	515	136	99	4,7	2,3	0,76	39,0	2,6	18,3	10,8	14,4	15,0
			2	17,59	45,8	45,6	3,2	2,7	8,46	6,8	0,30	59,9	36,5	23,4	230	546	137	99	4,6	2,4	0,82	37,7	3,9	17,7	10,6	14,4	15,7
			3	18,98	49,5	43,2	3,3	2,5	8,99	7,2	0,32	62,6	39,2	23,4	225	599	135	97	4,4	2,5	0,84	*	*	*	*	*	*
			4	21,05	45,4	47,4	4,0	1,6	9,19	7,5	0,33	63,5	40,4	23,1	233	610	135	98	4,6	2,6	0,80	35,8	3,2	16,9	11,6	14,6	18,0
			6	18,53	42,0	50,8	4,0	1,7	9,20	7,4	0,32	61,8	40,2	21,6	222	568	139	98	4,8	2,7	0,87	37,2	3,2	16,0	12,4	13,3	18,0
			8	20,19	41,7	51,0	3,9	1,5	8,78	7,1	0,31	59,9	37,2	22,7	234	593	139	100	4,5	2,6	0,86	*	*	*	*	*	*
			10	18,34	41,8	52,5	3,1	1,2	8,79	7,1	0,31	59,3	37,0	22,3	226	597	139	103	5,2	2,6	0,78	36,4	3,0	16,3	10,2	15,9	18,2
			14	13,69	42,4	52,0	3,2	1,1	7,64	6,2	0,27	59,8	37,1	22,7	231	678	142	106	4,9	2,1	0,80	25,1	3,8	11,9	15,5	31,2	12,6

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb. I	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb. 2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.
C-I		6	-6	8,58	35,3	60,6	2,3	0,8	7,02	6,1	0,27	54,7	32,7	25,0	269	293	138	100	4,6	2,5							
			-5	8,39	36,3	51,9	7,6	1,6	6,39	5,6	0,25	57,9	33,8	24,1	260	340	136	100	4,9	2,6	0,74	42,5	5,2	12,6	10,7	12,9	15,9
			-4	11,06	35,1	56,4	5,3	1,0	6,08	5,6	0,24	55,9	32,0	23,9	246	325	134	97	4,1	2,5	0,72						
			-3	11,04	20,7	72,9	3,2	1,9	6,91	6,3	0,28	59,6	33,3	26,3	269	332	136	97	4,2	2,2	0,98						
			-2	11,09	34,9	53,7	4,9	4,8	6,41	5,9	0,26	58,1	34,0	24,1	268	338	139	102	4,4	2,1	1,18						
			-1	9,91	23,3	61,7	7,0	6,1	6,25	5,9	0,25	60,3	36,7	23,6	253	341	141	103	4,5	2,3	0,77	42,4	1,8	15,3	11,5	14,0	15,1
			0	10,2	32,2	55,2	6,0	4,0	6,13	5,7	0,25	55,9	32,3	23,6	246	332	137	99	4,5	2,1	0,86	42,4	1,8	15,3	11,5	14,0	15,1
			x																								
			1	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84						
			2	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84	41,7	2,0	15,8	11,3	14,6	14,8
			3	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84						
			4	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84	41,7	2,0	15,8	11,3	14,6	14,8
			6	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84	41,7	2,0	15,8	11,3	14,6	14,8
			8	10,34	31,5	56,2	6,2	3,7	6,57	6,2	0,27	58,2	34,2	24,1	241	336	140	101	4,2	2,4	0,84						
			10	10,48	30,8	57,1	6,3	3,3	7,0	6,6	0,28	60,5	36,0	24,5	236	340	142	102	3,9	2,6	0,82	41,0	2,1	16,2	11,1	15,2	14,4
			14	12,15	51,4	40,5	4,0	2,4	7,06	6,4	0,29	60,5	36,9	23,6	238	397	138	101	4,4	2,3	0,67	41,9	2,8	15,1	12,1	14,4	13,7
C-I		14	-6	17,85	36,9	51,0	4,4	3,2	12,61	10,2	0,45	66,4	33,9	32,5	295	629	143	99	4,6	2,2							
			-5	16,89	36,1	54,8	3,2	3,5	12,37	10,0	0,43	67,1	36,6	30,5	309	633	138	99	4,6	2,4	0,87	46,8	4,3	14,0	9,8	16,9	8,2
			-4	18,6	40,9	49,6	3,7	3,5	11,46	9,3	0,40	61,5	32,1	29,4	296	579	137	97	4,1	2,4	0,72						
			-3	19,06	37,4	55,5	3,6	2,4	10,75	8,8	0,38	66,2	35,5	30,7	289	598	139	95	4,4	2,4	0,81						
			-2	16,12	28,8	62,8	3,4	2,8	11,1	9,2	0,39	63,3	33,2	30,1	297	555	140	101	5,0	2,2	0,77						
			-1	13,24	18,9	71,4	4,9	2,5	10,18	8,3	0,36	63,7	35,4	28,3	269	461	141	102	4,7	2,5	0,69	43,6	2,9	15,6	11,3	17,7	8,9
			0	15,28	28,1	61,6	5,1	2,1	9,71	8,1	0,34	62,9	35,1	27,8	258	466	138	100	4,7	2,4	0,82	43,6	2,9	15,6	11,3	17,7	8,9
			x																								
			1	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8						
			2	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8	42,2	3,1	15,4	12,6	17,0	9,8
			3	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8						
			4	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8	42,2	3,1	15,4	12,6	17,0	9,8
			6	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8	42,2	3,1	15,4	12,6	17,0	9,8
			8	15,42	29,3	62,2	4,3	2,3	9,65	8,2	0,34	63,5	36,4	27,1	257	447	140	101	4,9	2,6	0,8						
			10	15,56	30,4	61,8	3,4	2,4	9,59	8,2	0,34	64,1	37,7	26,4	256	427	142	102	5,1	2,7	0,77	40,7	3,3	15,2	13,9	16,3	10,6
			14	14,97	34,3	59,4	3,2	1,9	8,88	7,5	0,32	64,4	38,8	25,6	272	475	141	101	4,3	2,7	0,67	40,5	4,0	14,2	10,6	19,6	11,1

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb. I	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb. 2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.
C-I		22	-6	15,39	33,3	54,4	4,5	2,4	12,5	9,8	0,44	66,5	35,3	31,2	312	529	141	101	4,8	2,3	*	*	*	*	*	*	*
			-5	16,12	29,9	61,4	4,4	1,6	11,87	9,4	0,42	63,0	33,9	29,1	312	548	140	101	4,5	2,5	0,79	45,9	3,3	15,7	13,2	16,6	5,2
			-4	14,75	30,0	62,1	4,5	1,3	11,19	8,9	0,39	65,5	35,8	29,7	322	503	137	97	4,3	2,5	0,72	*	*	*	*	*	*
			-3	14,78	37,6	54,3	4,9	1,8	10,03	8,1	0,35	65,4	35,8	29,6	289	456	137	95	4,1	2,4	0,86	*	*	*	*	*	*
			-2	13,54	29,1	61,2	5,4	2,1	9,56	7,5	0,33	62,7	34,8	27,9	272	369	139	101	4,8	2,1	0,68	*	*	*	*	*	*
			-1	14,15	30,2	59,9	5,1	2,2	9,56	7,7	0,34	67,3	40,1	27,2	262	316	140	102	4,7	2,2	0,67	39,1	4,4	15,7	15,3	14,2	11,3
			0	13,17	34,8	56,7	5,1	1,1	9,80	7,9	0,35	67,9	40,3	27,6	263	334	138	99	4,6	2,4	0,78	39,1	4,4	15,7	15,3	14,2	11,3
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			2	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	38,7	4,4	15,3	15,0	14,6	12,1
			3	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			4	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	38,7	4,4	15,3	15,0	14,6	12,1
			6	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	38,7	4,4	15,3	15,0	14,6	12,1
			8	13,17	31,2	60,8	4,7	1,3	9,80	7,9	0,35	66,7	40,0	26,7	263	341	139	101	4,6	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			10	13,16	27,5	64,8	4,3	1,4	9,80	7,9	0,35	65,5	39,7	25,8	262	348	140	103	4,6	2,7	0,72	38,3	4,4	14,9	14,7	14,9	12,8
			14	13,33	31,0	60,0	4,2	2,4	9,68	7,8	0,35	69,4	44,4	25,0	265	402	139	102	4,6	2,7	0,62	38,3	4,1	15,6	13,3	17,3	11,4
C-I		24	-6	13,41	30,6	60,8	2,0	1,4	11,11	8,4	0,38	61,5	31,5	30,0	303	576	139	102	5,4	2,5	*	*	*	*	*	*	*
			-5	17,31	18,9	74,2	3,5	1,7	10,50	8,1	0,36	61,8	33,0	28,8	256	805	138	100	4,6	2,6	0,82	47,2	2,1	16,8	14,4	9,3	10,2
			-4	18,91	35,0	58,3	3,8	1,2	10,40	8,0	0,35	61,5	32,9	28,6	273	765	135	100	4,3	2,4	0,75	*	*	*	*	*	*
			-3	17,28	26,5	63,7	2,3	2,1	10,55	8,2	0,36	59,5	30,4	29,1	261	621	139	97	4,4	2,5	0,94	*	*	*	*	*	*
			-2	19,53	24,2	69,2	2,9	1,9	9,91	7,7	0,34	56,3	28,7	27,6	259	540	141	102	5,2	2,1	0,84	*	*	*	*	*	*
			-1	18,73	28,8	64,1	3,3	1,9	9,55	7,4	0,33	57,3	31,8	25,5	223	486	139	100	4,5	2,3	0,66	39,8	3,9	13,0	17,1	10,3	15,9
			0	19,98	33,9	59,6	3,2	2,0	9,23	7,3	0,32	58,7	32,1	26,6	240	465	139	100	4,4	2,3	0,82	39,8	3,9	13,0	17,1	10,3	15,9
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	41,2	4,0	12,5	17,5	9,9	15,0
			2	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	41,2	4,0	12,5	17,5	9,9	15,0
			3	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	*	*	*	*	*	*
			4	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	41,2	4,0	12,5	17,5	9,9	15,0
			6	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	41,2	4,0	12,5	17,5	9,9	15,0
			8	18,71	28,7	64,2	3,3	2,5	9,50	7,5	0,33	59,7	33,4	26,3	237	478	138	101	4,4	2,4	0,83	*	*	*	*	*	*
			10	17,44	23,4	68,8	3,4	2,9	9,77	7,7	0,34	60,7	34,7	26,0	233	491	137	102	4,4	2,5	0,84	42,5	4,1	12,0	17,9	9,4	14,0
			14	16,16	28,4	64,3	2,5	3,6	9,90	7,6	0,35	64,1	38,3	25,8	238	572	140	104	4,6	2,5	0,66	44,1	4,6	12,6	15,4	10,4	12,8

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α 1-Glob.	α 2-Glob.	β 1-Glob.	β 2-Glob.	γ -Glob.
C-0	1	-6	-6	9,42	31,5	64,5	1,7	1,3	10,07	7,8	0,35	56,1	28,7	27,4	253	259	138	103	4,4	2,4	*	*	*	*	*	*	*
			-5	11,61	36,8	58,9	2,6	0,5	9,62	6,8	0,31	65,3	33,9	31,4	281	327	137	103	5,0	2,6	0,68	41,7	1,4	17,1	11,4	13,8	14,6
			-4	14,44	43,9	49,0	4,7	0,5	9,64	6,8	0,31	62,5	33,9	28,6	296	348	135	97	4,9	2,7	0,63	*	*	*	*	*	*
			-3	13,51	23,8	72,3	2,2	0,9	9,19	6,9	0,30	59,6	31,0	28,6	262	323	138	101	4,7	2,5	0,88	*	*	*	*	*	*
			-2	12,18	24,5	67,9	4,5	0,9	9,08	6,7	0,31	63,7	34,4	29,3	272	378	139	100	4,6	2,7	0,86	*	*	*	*	*	*
			-1	14,08	32,4	60,9	2,7	1,8	8,39	6,3	0,29	60,3	32,5	27,8	278	310	141	101	5,5	2,8	0,57	45,6	2,5	15,6	12,6	11,2	12,5
			0	14,43	32,7	61,9	3,4	0,4	9,04	6,7	0,30	55,5	27,1	28,4	271	300	140	102	4,5	2,6	0,76	*	*	*	*	*	*
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			2	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			3	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			4	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			6	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			8	13,82	32,4	62,6	3,3	0,4	9,26	6,9	0,31	55,9	27,8	28,1	270	320	140	102	4,8	2,6	0,75	*	*	*	*	*	*
			10	13,20	32,1	63,2	3,1	0,3	9,47	7,0	0,32	56,2	28,4	27,8	269	340	140	102	5,0	2,6	0,74	*	*	*	*	*	*
			14	13,20	32,1	63,2	3,1	0,3	9,47	7,0	0,32	56,2	28,4	27,8	269	340	140	102	5,0	2,6	0,74	*	*	*	*	*	*
C-0	2	-6	-6	11,05	36,8	57,6	2,9	0,4	12,71	11,0	0,41	60,1	32,4	27,7	282	355	139	100	4,7	2,4	*	*	*	*	*	*	*
			-5	17,47	26,4	68,3	3,5	0,6	9,86	7,9	0,34	66,6	31,1	35,5	329	267	139	100	5,0	2,3	0,69	51,2	1,4	13,7	7,4	12,0	14,2
			-4	16,15	33,0	62,1	2,8	0,5	8,90	7,1	0,31	59,8	28,5	31,3	327	279	137	98	4,7	2,7	0,64	*	*	*	*	*	*
			-3	14,23	32,5	63,6	2,5	0,6	8,65	6,9	0,31	56,2	25,1	31,1	309	285	135	95	4,1	2,4	0,80	*	*	*	*	*	*
			-2	16,67	22,0	71,5	4,1	0,5	9,12	7,1	0,33	60,6	29,2	31,4	305	296	138	101	4,5	2,6	0,80	*	*	*	*	*	*
			-1	15,23	27,6	68,1	2,4	0,9	8,89	7,1	0,32	56,8	26,0	30,8	298	275	137	97	4,9	2,7	0,62	51,1	4,7	11,4	8,5	11,2	13,2
			0	15,28	20,4	71,3	5,6	0,9	8,93	7,2	0,32	54,6	24,3	30,3	303	256	139	99	4,7	2,6	0,78	51,1	4,7	11,4	8,5	11,2	13,2
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	48,8	4,2	12,9	9,3	11,9	13,0
			2	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	48,8	4,2	12,9	9,3	11,9	13,0
			3	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	*	*	*	*	*	*
			4	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	48,8	4,2	12,9	9,3	11,9	13,0
			6	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	48,8	4,2	12,9	9,3	11,9	13,0
			8	15,24	25,7	68,0	3,9	0,9	9,10	7,3	0,33	55,9	25,1	30,8	296	286	139	100	4,8	2,6	0,78	*	*	*	*	*	*
			10	15,20	30,9	64,7	2,1	0,9	9,26	7,4	0,33	57,1	25,9	31,2	289	316	139	101	4,9	2,5	0,77	46,5	3,7	14,4	10,1	12,6	12,8
			14	15,49	27,8	66,8	3,3	0,8	9,80	8,2	0,36	59,5	27,4	32,1	318	388	138	97	4,8	2,5	0,73	46,5	3,7	14,4	10,1	12,6	12,8

Fortsetzung Tab. A.2.:

Gruppe	Untergr.	Tiernr.	Zeitpkt.	WBC	Neutroph.	Lymphoz.	Monoz.	Eosinoph.	RBC	HGB	HCT	GE	Glob.	Alb.1	Fruct.	AP	Na	Cl	K	Ca	Mg	Alb.2	α1-Glob.	α2-Glob.	β1-Glob.	β2-Glob.	γ-Glob.
C-0	3		-6	16,05	27,9	67,3	2,6	0,8	10,04	7,9	0,35	59,6	27,7	31,9	306	322	138	99	4,3	2,3	*	*	*	*	*	*	*
			-5	9,00	32,4	62,8	2,7	1,2	9,02	7,0	0,31	56,5	25,2	31,3	283	275	139	103	4,6	2,5	0,64	46,4	2,3	14,6	10,6	12,2	13,9
			-4	16,65	30,9	63,3	3,6	0,5	9,58	8,0	0,35	60,7	30,9	29,8	281	403	136	100	4,9	2,6	0,63	*	*	*	*	*	*
			-3	8,79	38,6	57,0	2,8	0,7	6,99	5,9	0,26	54,5	26,9	27,6	258	354	136	98	3,8	2,3	0,76	*	*	*	*	*	*
			-2	16,29	32,5	60,7	4,7	0,3	7,89	6,5	0,29	60,7	32,2	28,5	252	360	137	101	5,5	2,5	0,85	*	*	*	*	*	*
			-1	13,67	31,1	64,0	2,9	0,5	8,12	6,6	0,30	57,1	29,9	27,2	256	334	138	102	5,3	2,7	0,68	45,8	3,4	14,9	10,2	13,1	12,5
			0	14,38	29,4	64,6	4,1	0,4	7,73	6,3	0,28	52,1	25,1	27,0	259	313	139	103	4,9	2,7	0,92	45,8	3,4	14,9	10,2	13,1	12,5
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	48,9	4,0	12,9	9,6	11,8	12,8
			2	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	48,9	4,0	12,9	9,6	11,8	12,8
			3	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	*	*	*	*	*	*
			4	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	48,9	4,0	12,9	9,6	11,8	12,8
			6	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	48,9	4,0	12,9	9,6	11,8	12,8
			8	14,30	29,7	64,5	3,8	0,6	7,97	6,6	0,29	52,7	25,2	27,5	258	253	139	104	5,3	2,6	0,86	*	*	*	*	*	*
			10	14,13	30,0	64,3	3,5	0,7	8,2	6,8	0,30	53,2	25,3	27,9	256	393	139	104	5,6	2,5	0,79	52,0	4,6	10,9	9,0	10,5	13,0
			14	16,42	25,7	68,7	3,6	0,5	9,62	8,0	0,36	59,6	30,1	29,5	287	518	141	101	5,5	2,6	0,75	52,0	4,6	10,9	9,0	10,5	13,0
C-0	4		-6	13,38	30,9	64,4	2,6	0,7	10,1	8,1	0,37	54,3	28,4	25,9	252	358	138	100	4,9	2,4	*	*	*	*	*	*	*
			-5	12,38	31,5	62,4	3,1	1,7	8,55	6,9	0,31	59,6	29,5	30,1	274	395	140	103	4,9	2,5	0,76	51,4	4,0	12,9	7,7	11,2	12,8
			-4	9,97	27,5	66,7	3,3	1,3	8,68	6,9	0,30	58,6	27,9	30,7	307	304	136	100	4,4	2,6	0,77	*	*	*	*	*	*
			-3	9,90	29,0	65,8	2,5	2,0	8,56	6,9	0,31	52,9	23,6	29,3	274	278	136	102	4,0	2,5	0,92	*	*	*	*	*	*
			-2	10,21	29,9	63,5	3,2	1,7	8,38	6,6	0,30	56,5	26,6	29,9	270	315	138	104	4,5	2,6	0,93	*	*	*	*	*	*
			-1	9,80	33,9	59,2	1,6	2,2	7,55	6,0	0,27	55,1	26,2	28,9	267	270	139	101	5,3	2,6	0,77	52,0	4,4	12,6	7,1	10,7	13,1
			0	10,42	33,9	60,8	3,0	1,4	8,76	7,0	0,31	52,6	23,2	29,4	269	263	139	104	4,3	2,6	0,82	*	*	*	*	*	*
			x	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			1	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			2	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			3	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			4	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			6	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			8	11,11	31,3	63,1	2,9	1,8	9,45	7,6	0,34	52,2	22,7	29,5	268	301	140	104	4,9	2,6	0,84	*	*	*	*	*	*
			10	11,79	28,6	65,3	2,7	2,1	10,14	8,2	0,36	51,7	22,2	29,5	266	338	140	104	5,4	2,6	0,85	*	*	*	*	*	*
			14	11,79	28,6	65,3	2,7	2,1	10,14	8,2	0,36	51,7	22,2	29,5	266	338	140	104	5,4	2,6	0,85	*	*	*	*	*	*

Anhangstab. A.3.: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“ und des anschließenden paarweisen Gruppenvergleichs für die Termine (T) vor (-6 – 0) und nach Behandlung (0 – 14)

[illegible]

Fortsetzung Tab. A.3.

[illegible]

Fortsetzung Tab. A.3.

Parameter	T	G	Z	GxZ	Gruppeneffekt (G)						Zeiteffekt (Z)						Wechselwirkung Gruppe x Zeit (GxZ)					
					C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M
GE	-6-0	~0,06	<0,001	<0,05																		
	0-2	<0,05	<0,01	n.s.	<0,05	<0,05	~0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	~0,07	<0,01	~0,06	<0,01	<0,001	n.s.	n.s.	~0,07	n.s.	n.s.	n.s.
	3-4	<0,01	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01
	6	<0,05			<0,05	<0,01	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.												
	8-14	<0,05	<0,001	n.s.	<0,01	<0,05	~0,06	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.
Alb.	-6-0	~0,06	<0,001	<0,001																		
	0-2	~0,06	n.s.	~0,09	<0,05	~0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05
	3-4	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	0,01	n.s.	~0,06	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01
	6	<0,05			<0,05	<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.												
	8-14	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	~0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01	n.s.	~0,05	n.s.	<0,05
Fruct.	-6-0	n.s.	<0,001	<0,05																		
	0-2	n.s.	n.s.	n.s.																		
	3-4	n.s.	n.s.	n.s.																		
	6	n.s.																				
	8-14	<0,05	<0,01	n.s.	~0,06	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	<0,05
Glob.	-6-0	<0,01	~0,09	<0,01																		
	0-2	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	n.s.	~0,05	n.s.	n.s.	n.s.	~0,09
	3-4	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01
	6	<0,001			<0,01	<0,01	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.												
	8-14	<0,01	<0,001	n.s.	<0,001	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	~0,06	<0,01	<0,05	n.s.	<0,01	<0,05	~0,06

Fortsetzung Tab. A.3.

[illegible]

Fortsetzung Tab. A.3.

Parameter	T	G	Z	GxZ	Gruppeneffekt (G)						Zeiteffekt (Z)						Wechselwirkung Gruppe x Zeit (GxZ)					
					C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M
γ Glob.	-6-0	n.s.	n.s.	<0,05																		
	0-2	n.s.	~0,08	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	~0,05	n.s.	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	~0,05
	3-4	n.s.																				
	6	n.s.																				
	8-14	n.s.	n.s.	n.s.																		
AP	-6-0	<0,001	<0,001	~0,07																		
	0-2	<0,001	n.s.	n.s.	<0,05	0,01	<0,001	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	3-4	<0,01	n.s.	n.s.	<0,05	0,05	<0,001	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	6	<0,01			<0,05	0,05	<0,001	n.s.	~0,07	<0,05												
	8-14	~0,08	<0,01	n.s.	~0,07	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	~0,07	<0,05	<0,001	n.s.	<0,01	n.s.	~0,07	<0,05	<0,001	n.s.
Na	-6-0	n.s.	<0,001	<0,05																		
	0-2	~0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	3-4	n.s.	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	~0,06	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	6	n.s.																				
	8-14	n.s.	<0,05	~0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	~0,07	<0,05	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	~0,07	<0,05
CI	-6-0	n.s.	<0,001	<0,05																		
	0-2	~0,001	n.s.	<0,05	n.s.	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	n.s.	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	~0,06	<0,05	n.s.	n.s.	~0,09	<0,05	n.s.
	3-4	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,01	n.s.	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	6	<0,01			n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	<0,001	<0,05												
	8-14	n.s.	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	~0,09	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001

Fortsetzung Tab. A.3.

Parameter		G	Z	GxZ	Gruppeneffekt (G)						Zeiteffekt (Z)						Wechselwirkung Gruppe x Zeit (GxZ)					
	T				C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M	C-0 : C-I	C-0 : F	C-0 : M	C-I : F	C-I : M	F : M
K	-6-0	n.s.	<0,001	<0,001																		
	0-2	n.s.	n.s.	n.s.																		
	3-4	<0,05	n.s.	n.s.	~0,07	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	6	n.s.																				
	8-14	<0,05	<0,05	n.s.	<0,05	~0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.
Ca	-6-0	<0,001	<0,001	<0,001																		
	0-2	<0,05	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	<0,001	<0,01	n.s.	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01
	3-4	n.s.	n.s.	n.s.																		
	6	n.s.																				
	8-14	n.s.	~0,08	<0,01	n.s.	<0,01	<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	<0,01	n.s.	<0,05	n.s.
Mg	-6-0	n.s.	<0,001	~0,09																		
	0-2	n.s.	n.s.	n.s.																		
	3-4	n.s.	n.s.	n.s.																		
	6	n.s.																				
	8-14	n.s.	<0,001	<0,01	n.s.	~0,08	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05

Anhangstab. A.4.: Absolute und relative Anzahl sowie anatomische Verteilung der luminalen Cyathostomenstadien bei den infizierten unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Tiernr.	Ca		VC		DC		Total (100 %)
6	110	0,5 %	18050	90,8 %	1720	8,7 %	19880
14	10	25 %	20	50 %	10	25 %	40
22	10	1,5 %	500	74,6 %	160	23,9 %	670
24	20	0,9 %	960	46,2 %	1100	52,9 %	2080
m	38	0,7 %	4882	86,1 %	747	13,2 %	5668

m = arithmetisches Mittel in Bezug auf die anatomische Verteilung luminaler Cyathostomenstadien

Anhangstab. A.5.: Absolute und relative Anzahl sowie anatomische Verteilung der unter Verwendung der Digestionsmethode erfassten Cyathostomenlarven in der Darmwand sowie absoluter und relativer Anteil der mucosalen und luminalen Cyathostomenstadien an der gesamten Cyathostomenpopulation bei den infizierten unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Tiernr.	EL3				DL				Muc.	Lum.	Total
	Ca	VC	DC	Total	Ca	VC	DC	Total			
6	6318	3144	28	9490	669	656	28	1353	10843	19880	30723
	66,6%	33,1%	0,3%	100%	49,4%	48,5%	2,1%	100%			
				87,5%				12,5%	100%		
									35,3%	64,7%	100%
14	1221	1243	68	2532	37	33	11	81	2613	40	2653
	48,2%	49,1%	2,7%	100%	45,7%	40,7%	13,6%	100%			
				96,9%				3,1%	100%		
									98,5%	1,5%	100%
22	2195	2129	131	4455	25	36	0	61	4516	670	5186
	49,3%	47,8%	2,9%	100%	41%	59%	0%	100%			
				98,6%				1,4%	100%		
									87,1%	12,9%	100%
24	10025	13794	451	24270	151	419	81	651	24921	2080	27001
	41,3%	56,8%	1,9%	100%	23,2%	64,4%	12,4%	100%			
				97,4%				2,6%	100%		
									92,3%	7,7%	100%
m ₁	51,3%	46,7%	2%	100%	39,8%	53,2%	7%	100%			
m ₂				95,1%				4,9%	100%		

m₁ = arithmetisches Mittel in Bezug auf die anatomische Verteilung der EL3 und DL

m₂ = arithmetisches Mittel in Bezug auf den jeweiligen Anteil der EL3 und DL an der gesamten wandständigen Cyathostomenpopulation

Anhangstab. A.6.: Vergleich der Ergebnisse (absoluter und relativer Anteil der DL) von Transilluminations- (TI) und Digestionsmethode (DG) bei den infizierten unbehandelten Ponys der Gruppe C-I

Tiernr.	DL							
	Ca		VC		DC		Total	
	TI	DG	TI	DG	TI	DG	TI	DG
6	4058 91,2%	669 49,4%	392 8,8%	656 48,5%	0 0%	28 2,1%	4450 100%	1353 30,4%
14	232 86,2%	37 45,7%	37 13,8%	33 40,7%	0 0%	11 13,6%	269 100%	81 30,1%
22	267 82,7%	25 41%	56 17,3%	36 59%	0 0%	0 0%	323 100%	61 18,9%
24	693 57,2%	151 23,2%	519 42,8%	419 64,4%	0 0%	81 12,4%	1212 100%	651 53,7%
m	79,3%	39,8%	20,7%	53,2%	0%	7%	100%	34,3%

m = arithmetisches Mittel in Bezug auf die anatomische Verteilung der DL unter Verwendung der Transilluminationsmethode und der Digestionsmethode

Anhangstab. A.7.: Absolute und relative Anzahl sowie anatomische Verteilung der unter Verwendung der Digestionsmethode erfassten Cyathostomenlarven in der Darmwand sowie absoluter und relativer Anteil der mucosalen und luminalen Cyathostomenstadien an der gesamten Cyathostomenpopulation bei den infizierten Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

Tiernr.	EL3				DL				Muc.	Lum.	Total
	Ca	VC	DC	Total	Ca	VC	DC	Total			
17	8663 73,3%	3053 25,8%	107 0,9%	11823 100% 98,8%	113 81,9%	25 18,1%	0 0%	138 100% 1,2%	11961 100%	0 0%	11961 100%
27	164356 77,5%	45860 21,6%	1802 0,9%	212018 100% 98,6%	2160 72,0%	791 26,4%	47 1,6%	2998 100% 1,4%	215016 100% >99,9%	40 <0,1%	215056 100%
8	3698 75,5%	1124 22,9%	80 1,6%	4902 100% 81,8%	556 50,9%	496 54,4%	40 3,7%	1092 100% 18,2%	5994 100%	0 0%	5994 100%
21	12481 71,9%	4441 15,5%	446 2,6%	17368 100% 93,2%	1030 81,6%	156 12,4%	76 6%	1262 100% 6,8%	18630 100%	0 0%	18630 100%

Fortsetzung Anhangstab. A.7.

Tiernr.	EL3				DL				Muc.	Lum.	Total
	Ca	VC	DC	Total	Ca	VC	DC	Total			
13	216	22	0	238	0	0	0	0	238	0	238
	90,8%	9,2%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%		
				100%				0%	100%	0%	100%
23	733	1363	0	2096	105	179	0	284	2380	0	2380
	35%	65%	0%	100%	37%	63%	0%	100%	100%		
				88,1%				11,9%	100%	0%	100%
18	90011	69680	1782	161473	762	573	27	1362	162835	0	162835
	55,7%	43,1%	1,2%	100%	55,9%	42,1%	2%	100%	100%		
				99,2%				0,8%	100%	0%	100%
19	64	21	0	85	0	0	0	0	85	30	115
	75,3%	24,7%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%		
				100%				0%	73,9%	26,1%	100%

Anhangstab. A.8.: Absolute und relative Anzahl sowie anatomische Verteilung der unter Verwendung der Digestionsmethode erfassten Cyathostomenlarven in der Darmwand sowie absoluter und relativer Anteil der mucosalen und luminalen Cyathostomenstadien an der gesamten Cyathostomenpopulation bei den infizierten Moxidectin-behandelten Ponys der Gruppe M

Tiernr.	EL3				DL				Muc.	Lum.	Total
	Ca	VC	DC	Total	Ca	VC	DC	Total			
15	25755	28114	105	53974	226	483	0	709	54683	120	54803
	47,7%	52,1%	0,2%	100%	31,9%	68,1%	0%	100%	100%		
				98,7%				1,3%	99,8%	0,2%	100%
26	1760	4420	32	6212	249	312	5	566	6778	0	6778
	28,3%	71,2%	0,5%	100%	44%	55,1%	0,9%	100%	100%		
				91,6%				8,4%	100%	0%	100%
9	17555	22250	517	40322	650	546	14	1210	41532	0	41532
	43,5%	55,2%	1,3%	100%	53,7%	45,1%	1,2%	100%	100%		
				97,1%				2,9%	100%	0%	100%
28	12928	27541	916	41385	96	140	21	257	41642	0	41642
	31,2%	66,6%	2,2%	100%	37,3%	54,5%	8,2%	100%	100%		
				99,4%				0,6%	100%	0%	100%

Fortsetzung Anhangstab. A.8.

Tiernr.	EL3				DL				Muc.	Lum.	Total
	Ca	VC	DC	Total	Ca	VC	DC	Total			
11	4615	745	95	5455	535	278	0	813	6268	50	6318
	84,6%	13,7%	1,7%	100%	65,8%	34,2%	0%	100%	100%		
				87%				13%	99,2%	0,8%	100%
16	6394	3649	149	10192	325	254	0	579	10771	0	10771
	62,7%	35,8%	1,5%	100%	56,1%	43,9%	0%	100%	100%		
				94,6%				5,4%	100%	0%	100%
5	229	168	0	397	0	0	0	0	397	0	397
	57,7%	42,3%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%		
				100%				0%	100%	0%	100%
12	199	94	0	293	0	0	0	0	293	0	293
	67,9%	32,1%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%		
				100%				0%	100%	0%	100%

Anhangstab. A.9.: Vergleich der Ergebnisse (absoluter und relativer Anteil der DL) von Transilluminations- (TI) und Digestionsmethode (DG) bei den infizierten Fenbendazol-behandelten Ponys der Gruppe F

Tiernr.	Ca		VC		DC		Total	
	TI	DG	TI	DG	TI	DG	TI	DG
17	2351	113	803	25	152	0	3306	138
	71,1%	81,9%	24,3%	18,1%	4,6%	0%	100%	4,2%
27	8138	2160	12273	791	177	47	20588	2998
	39,5%	72%	59,6%	26,4%	0,9%	1,6%	100%	14,6%
8	1031	556	522	496	56	40	1609	1092
	64,1%	51%	32,4%	45,4%	3,5%	3,6%	100%	67,9%
21	2622	1030	1396	156	81	76	4099	1262
	64%	81,6%	34%	12,4%	2%	6%	100%	30,8%
13	0	0	0	0	0	0	0	0
	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
23	77	105	127	179	0	0	204	284
	37,7%	37%	62,3%	63%	0%	0%	100%	139,2%
18	4982	584	2346	478	0	25	7328	1087
	68%	53,7%	32%	44%	0%	2,3%	100%	14,8%
19	42	0	0	0	0	0	42	0
	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%

Anhangstab. A.11.: Übersicht über die mit Hilfe des Scoring-Systems im Mittel vergebenen Punktzahlen für die Morphologie der submukösen vierten Larven und die sie umgebende Gewebereaktion

Gruppe	Unter-Gruppe	Tier Nr.	n	Eosino-phile Kapsel	Cuticula Hypo-dermis	Musku-latur	Darm	Summe	Gewebe-reaktion
F	F-2	17	12	1,75	0,08	0,17	0,33	2,33	1,17
		27	4	2	0	0,25	0	2,25	1
	F-4	8	6	2	1	0,6	0,6	4,2	1,8
		21	9	2,2	1	1,56	1,67	6,43	1,89
	F-6	13	0	-	-	-	-	-	-
		23	4	2,75	1,25	1	1,5	6,5	2,5
	F-14	18	2	3	2	1,5	2	8,5	3
		19	1	3	2	2	2	9	3
M	M-2	15	8	0,25	0	0	0,25	0,5	0
		26	1	0	0	0	0	0	0
	M-4	9	5	0	0	0	0,5	0,5	0
		28	9	0	0	0	0,22	0,22	0
	M-6	11	1	0	0	0	1	1	0
		16	3	0	0	0	0,33	0,33	0,33
	M-14	5	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
C-I		6	9	0,11	0,11	0,11	0,11	0,44	0
		14	2	1,5	0,5	1	1,5	4,5	2,5
		22	3	0,5	0	0	0,5	1	1,5
		24	10	0,11	0	0	0	0,11	0

Anhangstab. A.12.: Ergebnisse der Trendanalyse (Zeiteffekt)

Gruppe	Eosinophile Kapsel	Cuticula Hypodermis	Muskulatur	Darm	Gesamt-beurteilung	Gewebe-reaktion
F	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
M	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Anhangstab. A.13.: Ergebnisse des Gruppenvergleichs (F : M) mittels einfaktorieller Kovarianzanalyse bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Eosinophile Kapsel	Cuticula Hypodermis	Muskulatur	Darm	Gesamt-beurteilung	Gewebe-reaktion
<0,01	<0,01	<0,01	n.s.	<0,01	<0,01

9. Literaturverzeichnis

1. **Abbott, E. M. (1998a)**
Larval Cyathostomosis: The Disease, its Diagnosis and Treatment.
Equine Practice 20, 6-7
2. **Abbott, E. M. (1998b)**
Larval Cyathostomosis: Prevention.
Equine Practice 20, 6-8
3. **Abbott, E. M., Duncan, J. L., Bairden, K. (1996)**
The successful elimination of mucosal dwelling cyathostome larvae with fenbendazol at a dose rate of 7,5 mg/kg bodyweight daily for 5 days.
Pferdeheilkunde 12, 561-564
4. **Anderson, I. G., Hasslinger, M.-A. (1982)**
Cyathostominae and other strongyles of horses in the Federal Republic of Germany.
Journal of the South African Veterinary Association 3, 195-197
5. **Bairden, K., Brown, S. R., McGoldrick, J., Parker, L. D., Talty, P. J. (2001)**
Zur Wirksamkeit von 2 %igem Moxidectingel gegen natürliche Strongylideninfektionen beim Pferd unter besonderer Berücksichtigung von Cyathostomenlarven.
The Veterinary Record 148, 138-141
6. **Bauer, C. (1990)**
Parasitologische Untersuchungsmethoden.
in: Praktikum der veterinärmedizinischen Parasitologie, Verlag der Ferber'schen Universitätsbuchhandlung
7. **Bauer, C., Cirak, V. Y., Hermosilla, C., Okoro, H. (1998)**
Efficacy of a 2 per cent moxidectin gel against gastrointestinal parasites of ponies.
The Veterinary Record 143, 558-561
8. **Bello, T. R., Laningham, J. E. T. (1994)**
A controlled trial evaluation of three oral dosages of moxidectin against equine parasites.
Journal of Equine Veterinary Science 14, 481-488
9. **Blackwell, N. J. (1973)**
Colitis in equines associated with strongyle larvae.
The Veterinary Record 93, 401
10. **Boenisch, Th. (1989)**
Immunochemical staining methods.
in: Handbook of Immunochemical staining methods, 13-18
DAKO Corporation, Carpinteria, California

- 11. Bueno, L., Ruckebusch, Y., Dorchies, Ph. (1979)**
Disturbances of digestive motility in horses associated with strongyle infection.
Veterinary Parasitology 5, 253-260
- 12. Chiejina, S. N., Mason, J. A. (1977)**
Immature stages of *Trichonema* spp. as a cause of diarrhoe in adult horses in spring.
The Veterinary Record 100, 360-361
- 13. Church, S., Kelly, D. F., Obwolo, M. J. (1986)**
Diagnosis and successful treatment of diarrhoea in horses caused by immature small strongyles apparently insusceptible to anthelmintics.
Equine Veterinary Journal 18, 401-403
- 14. Cirak, V. Y., Hermosilla, C., Bauer, C. (1996)**
Study on the gastrointestinal parasite fauna of ponies in northern Germany.
Applied Parasitology 37, 239-244
- 15. Conder, G. A., Campbell, W. C. (1995)**
Chemotherapy of Nematode Infections of Veterinary Importance, with Special Reference to Drug Resistance.
Advances in Parasitology 35, 1-84
- 16. Cuille, J. M., Marotel, G., Roquet, M. I. C. (1913)**
Nouvelle et grave enterite vermineuse du cheval: la cylicostomose larvaire.
Bulletin de la Societe des Sciences et de Medicine Comparee 16, 172-184
- 17. DiPietro, J. A., Klei, T. R., Reinemeyer, C. R. (1997)**
Efficacy of Fenbendazol Against Encysted Small Strongyle Larvae.
Proceedings of the 43th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 7-10 December 1997, Phoenix, AZ; 343-344
- 18. DiPietro, J. A., Paul, A. J., Ewert, K. M., Todd, K. S., Lock, T. F., Aguilar, R. (1992)**
Moxidectin gel: A new equine endecticide.
Proceedings of the 38th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 311-316
- 19. Duncan, J. L. (1974)**
Field studies on the epidemiology of mixed strongyle infections in the horse.
The Veterinary Record 94, 337-345
- 20. Duncan, J. L., Arundel, J. H., Drudge, J. H., Malczewski, A., Slocombe, J. O. D. (1988)**
World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.)
Guidelines for Evaluating the Efficacy of Equine Anthelmintics.
Veterinary Parasitology 30, 57-72
- 21. Duncan, J. L., Bairden, K., Abbott, E. M. (1998)**
Elimination of mucosal cyathostome larvae by five daily treatments with fenbendazol.
The Veterinary Record 142, 268-271

- 22. Duncan, J. L., McBeath, D. G., Preston, N. K. (1980)**
Studies on the efficacy of fenbendazol used in a divided dosage regime against strongyle infections in ponies.
Equine Veterinary Journal 12, 78
- 23. Eckert, J., Rommel, M., Kutzer, E. (2000)**
Erreger von Parasitosen: Systematik, Taxonomie, allgemeine Merkmale.
in: Veterinärmedizinische Parasitologie, 5. Auflage, Berlin: Parey
- 24. Eysker, M., Boersema, J. H., Grinwis, G. C. M., Kooyman, F. N. J., Poot, J. (1997)**
Controlled dose confirmation study of a 2 % moxidectin equine gel against equine internal parasites in The Netherlands.
Veterinary Parasitology 70, 165-173
- 25. Eysker, M., Boersema, J. H., Kooyman, F. N. J. (1990)**
Seasonally Inhibited Development of Cyathostomine Nematodes in Shetland Ponies in The Netherlands.
Veterinary Parasitology 36, 259-264
- 26. Eysker, M., Boersema, J. H., Kooyman, F. N. J. (1992)**
The effect of ivermectin treatment against inhibited early third stage, late third stage and fourth stage larvae and adult stages of the cyathostomes in Shetland ponies and spontaneous expulsion of these helminths.
Veterinary Parasitology 42, 295-302
- 27. Eysker, M., Jansen, J. (1984)**
Inhibited development of Cyathostominae in the horse in the early third stage.
Research in Veterinary Science 37, 355-356
- 28. Eysker, M., Jansen, J., Kooyman, F. N. J., Mirck, M. H., Wensing, T. (1986)**
Comparison of two control systems for cyathostome infections in the horse and further aspects of the epidemiology of these infections.
Veterinary Parasitology 22, 105-112
- 29. Eysker, M., Mirck, M. H. (1986)**
The distribution of inhibited early third stage Cyathostominae larvae in the large intestine of the horse.
Zeitschrift für Parasitenkunde 72, 815-820
- 30. Eysker, M., Klei, T. R. (1999)**
Mucosal larval recovery techniques of cyathostomes: can they be standardized?
Veterinary Parasitology 85, 137-149
- 31. Foster, O. (1936)**
A quantitative study of the nematodes from a selected group of equines in Panama.
Journal of Parasitology 22, 479-510

- 32. Gawor, J. J. (1995)**
The prevalence and abundance of internal parasites in working horses autopsied in Poland.
Veterinary Parasitology 58, 99-108
- 33. Gibson, T. E. (1953)**
The effect of repeated anthelmintic treatment with phenothiazine on the fecal egg counts of housed horses, with some observations on the life cycle of *Trichonema* spp. in the horse.
Journal of Helminthology 27, 29-40
- 34. Giles, C. J., Urquhart, K. A., Longstaffe, J. A. (1985)**
Larval cyathostomiasis (immature trichonema-induced enteropathy): A report of 15 clinical cases.
Equine Veterinary Journal 17, 196-201
- 35. Gokbulut, C., Nolan, A. M., Mckellar, Q. A. (2001)**
Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses.
Equine Veterinary Journal 33, 494-498
- 36. Grelck, H., Hörchner, F., Wöhl, H. E. (1977)**
Entwicklungsfähigkeit und Überlebensdauer von Larven der Pferdestrongyliden im Freiland.
Der Praktische Tierarzt 4, 265
- 37. Harmon, B. G., Ruoff, W. W., Huey, R. (1986)**
Cyathostome colitis and typhlitis in a filly.
Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 8, 301-306
- 38. Hasslinger, M.-A. (1981)**
Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf Eier und Larven von Pferdestrongyliden unter Laboratoriumsbedingungen sowie das Verhalten dieser exogenen Stadien auf der Weide.
Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift 94, 1-5
- 39. Hasslinger, M.-A., Bittner, G. (1984)**
Zur Saisondynamik der Larven von Pferdestrongyliden und deren Beziehung zum Infektionsrisiko auf der Weide.
Zentralblatt für Veterinärmedizin, 31, 25-31
- 40. Herd, R. P. (1986)**
Epidemiology and control of equine strongylosis in Newmarket.
Equine Veterinary Journal 18, 447-452
- 41. Herd, R. P., Kent, J. E. (1986)**
Serum protein changes in ponies on different parasite control programmes.
Equine Veterinary Journal 18, 453-457

42. **Herd, R. P., Willardson, K.L. (1985)**
The seasonal distribution of infective strongyle larvae on horse pastures.
Equine Veterinary Journal 17, 235-237
43. **Herd, R. P., Willardson, K. L., Gabel, A. A. (1985)**
Epidemiologic approach to the control of horse strongyles.
Equine Veterinary Journal 17, 202-207
44. **Herden, Ch. (1997)**
Immunozytochemische und histopathologische Untersuchungen zur biologischen Variabilität des Virus der Bornaschen Krankheit an intrazerebral infizierten Ratten.
Dissertationsschrift, Justus-Liebig-Universität Giessen 1997
45. **Herlich, H. (1956)**
A digestion method for post-mortem recovery of nematodes from ruminants.
Proceedings of the Helminthological Society of Washington 23, 102-103
46. **Jain, N. C. (1993)**
Comparative Hematology of Common Domestic Animals
In: Essentials of Veterinary Hematology
Lea & Febiger, Philadelphia
47. **Jasko, D. J., Roth, L. (1984)**
Granulomatous colitis associated with small strongyle larvae in a horse.
Journal of the American Veterinary Medical Association 185, 553-554
48. **Jasmer, D. P., Yao, Ch., Rehman, A., Johnson, S. (2000)**
Multiple lethal effects induced by benzimidazole anthelmintic in the anterior intestine of the nematode *Haemonchus contortus*.
Molecular and Biochemical Parasitology 105, 81-90
49. **Jeggo, M. H., Sewell, M. M. H. (1977)**
Treatment of prepatent equine strongyliasis.
The Veterinary Record 101, 187
50. **Johnigkeit, E., Herden, C. (1997)**
Larvale Cyathostominose des Pferdes – Kleine Strongyliden als Ursache einer wieder ernst zu nehmenden Erkrankung – Klinisches und pathologisches Bild.
Vortragszusammenfassung BPT- Kongress, Braunschweig 1997, 162-165
51. **Kelly, J. C., Fogarty, U. M. C. (1993)**
Outbreak of larval cyathostomiasis on a Thoroughbred stud farm.
Irish Veterinary Journal 46, 133-136
52. **Klei, T. R., Chapman, M. R. (1999)**
Immunity in equine cyathostome infections.
Veterinary Parasitology 85, 123-136

- 53. Klei, T. R., Chapman, M. R., French, D. D. (1997)**
Efficacy of fenbendazol at an elevated dosage against cyathostome larvae within the mucosa.
Proceedings of the 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP), Sun City, South Africa, 10-15 August 1997; Abstract No. 179, 48
- 54. Klei, T. R., Chapman, M. R., French, D. D., Taylor, H. W. (1993)**
Evaluation of ivermectin at an elevated dose against encysted equine cyathostome larvae.
Veterinary Parasitology 47, 99-106
- 55. Klei, T. R., French, D. D. (1998)**
Small Strongyles: An Emerging Parasite Problem for Horses.
Equine Practice 20, 26-30
- 56. Lacey, E. (1988)**
The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles.
International Journal of Parasitology 18, 885-936
- 57. Lichtenfels, J. R. (1975)**
Helminths of domestic equids. Illustrated keys to genera and species with emphasis on North American forms.
Proceedings of the Helminthological Society of Washington 42 (Special Issue), 1-92
- 58. Lichtenfels, J. R., Kharchenko, V. A., Krecek, R. C., Gibbons, L. M. (1998)**
An annotated checklist by genus and species of 93 species level names for 51 recognized species of small strongyles (Nematoda: Strongyloidea: Cyathostominae) of horses, asses and zebras of the world.
Veterinary Parasitology 79, 65-79
- 59. Love, S. (1992)**
Role of equine strongyles in the pathogenesis of colic and current options for prophylaxis.
Equine Veterinary Journal Suppl.13, 5-9
- 60. Love, S., Duncan, J. L. (1992a)**
The development of naturally acquired cyathostome infection in ponies.
Veterinary Parasitology 44, 127-142
- 61. Love, S., Duncan, J. L. (1992b)**
Development of cyathostome infection of helminth-naive foals.
Equine Veterinary Journal Suppl. 13, 93-98
- 62. Love, S., Escala, J., Duncan, J. L., McLean, J. M. (1991)**
Studies on the Pathogenic Effects of Experimental Cyathostome Infections in Ponies.
Proceedings of the 6th Conference of Equine Infectious Diseases,
7-11 July 1991, 149-155

- 63. Love, S., Mair, T. S., Hillyer, M. H. (1992)**
Chronic diarrhoea in adult horses: a review of 51 referred cases.
The Veterinary Record 130, 217-219
- 64. Love, S., Mckeand, J. B. (1997)**
Cyathostomiasis: practical issues of treatment and control.
Equine Veterinary Education 9, 253- 256
- 65. Lyons, E. T., Bernard, W. V., Hong, C. B., Swerczek, T. W. (1996)**
The pathogenicity of small strongyle larvae in Thoroughbred yearlings on a Kentucky farm.
Equine Practice 91, 466-472
- 66. Lyons, E. T., Swerczek, T. W., Tolliver, S. C., Drudge, J. H., Stamper, S., Granstrom, D. E., Holland, R. E. (1994)**
A study of natural infections of encysted small strongyles in a horse herd in Kentucky.
Equine Practice 89, 1146-1155
- 67. Mair, T. S. (1993)**
Recurrent diarrhoe in aged ponies associated with larval cyathostomosis.
Equine Veterinary Journal 25, 161-163
- 68. Mair, T. S. (1994)**
Outbreak of larval cyathostomiasis among a group of yearling and two-year-old horses.
The Veterinary Record 135, 598-600
- 69. Mair, T. S., Cripps, P. J., Ricketts, S. W. (1993)**
Diagnostic and prognostic value of serum protein electrophoresis in horses with chronic diarrhoea.
Equine Veterinary Journal 25, 324-326
- 70. Mair, T. S., de Westerlaken, L. V., Cripps, P. J., Love, S. (1990)**
Diarrhoea in adult horses: A survey of clinical cases and an assessment of some prognostic indices.
The Veterinary Record 126, 479-481
- 71. Mair, T. S., Pearson, G. R. (1995)**
Multifocal non-strangulating intestinal infarction associated with larval cyathostomosis in a pony.
Equine Veterinary Journal 27, 154-155
- 72. Mair, T. S., Sutton, D., Love, S. (1999)**
Caeco-caecal Intussusception in cyathostomosis.
Equine Veterinary Journal Suppl. 35

- 73. Mathieson, A. O. (1964)**
A Study Into the Distribution of, and Tissue Responses Associated With, Some Internal Parasites of the Horse.
Masters Thesis: Edinburgh, Scotland, University of Edinburgh (1964)
Cited in: C. P. Ogbourne (1978): Pathogenesis of cyathostome infections in the horse.
A review. CIH, UK MISC Publ. No. 5
- 74. Matthews, G., Morris, J. R. (1995)**
Cyathostomiasis in horses.
The Veterinary Record 136, 52
- 75. Mehlhorn, H. (1998)**
Morphologie der Nematoden.
In: Mehlhorn, H., Piekarski, G.: Grundriss der Parasitenkunde: Parasiten der Menschen und Nutztiere, 5. Auflage, Stuttgart: G. Fischer
- 76. Mirck, M. H. (1977)**
Cyathostominose: een vorm van ernstige Strongylidose.
Tijdschrift Diergeneesk 102, 876-878
- 77. Monahan, C. M., Chapman, M. R., French, D. D., Taylor, H. W., Klei, T. R. (1995)**
Dose titration of moxidectin oral gel against gastrointestinal parasites of ponies.
Veterinary Parasitology 59, 241-248
- 78. Monahan, C. M., Chapman, M. R., Taylor, H. W., French, D. D., Klei, T. R. (1996)**
Comparison of moxidectin oral gel and ivermectin oral paste against a spectrum of internal parasites of ponies, with special attention to encysted cyathostome larvae.
Veterinary Parasitology 63, 225-235
- 79. Monahan, C. M., Chapman, M. R., Taylor, H. W., French, D. D., Klei, T. R. (1997)**
Foals raised on pasture with or without daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens and host responses following experimental challenge with large and small strongyle larvae.
Veterinary Parasitology 73, 277-289
- 80. Monahan, C. M., Chapman, M. R., Taylor, H. W., French, D. D., Klei, T. R. (1998)**
Experimental cyathostome challenge of ponies maintained with or without benefit of daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens, immunity, immunity and colonic pathology.
Veterinary Parasitology 74, 229-241
- 81. Müller, B. (1953)**
Über die Entwicklung und Differenzierung der Trichonema-Larven in der Darmwand des Pferdes.
Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin Bd. VII (Sonderabdruck), 153-175
S. Hirzel Verlag, Leipzig

82. **Murphy, D., Edwards, S. E., Russel, T., Sammin, D., Love, S. (1996)**
Diagnosis, management and outcome of 18 cases of chronic diarrhoea in adult horses.
Irish Veterinary Journal 49, 216-220
83. **Murphy, D., Keane, M. P., Chandler, K. J., Goulding, R. (1997a)**
Cyathostome-associated disease in the horse: Investigation and management of four cases.
Equine Veterinary Education 9, 247-252
84. **Murphy, D., Love, S. (1997)**
The pathogenic effects of experimental cyathostome infections in ponies.
Veterinary Parasitology 70, 99-110
85. **Murphy, D., Reid, S. W. J., Graham, P. A., Love, S. (1997b)**
Fructosamin measurement in ponies: validation and response following experimental cyathostome infection.
Research in Veterinary Science 63, 113-118
86. **Ogbourne, C. P. (1972)**
Observations on the free-living stages of strongylid nematodes of the horse.
Parasitology 64, 461-477
87. **Ogbourne, C. P. (1973)**
Survival on Herbage Plots of Infective Larvae of Strongylid Nematodes of the Horse.
Journal of Helminthology 47, 9-16
88. **Ogbourne, C. P. (1975)**
Epidemiological studies on horses infected with nematodes of the family trichonematidae.
International Journal of Parasitology 5, 667-672
89. **Ogbourne, C. P. (1976)**
The prevalence, relative abundance and site distribution of nematodes of the subfamily Cyathostominae in horses killed in Britain.
Journal of Helminthology 50, 203-214
90. **Ogbourne, C. P. (1978)**
Pathogenesis of cyathostome infections in the horse. A review.
Commonwealth Institute of Helminthology, Commonwealth Agriculture Bureau, UK;
Miscellaneous Publications 5, 1-25
91. **Paul, J. W. (1998)**
Equine Larval Cyathostomosis.
Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 20, 509-515
92. **Paul, J. W. (1999)**
Optimal Internal Parasite Control for Horses With Emphasis on Larval Cyathostomosis.
Equine Practice 21, 6-9

93. **Pfister, K., Hofer, B., Gauderon, H., von Tscharnner, C., Tschudi, P. (1988)**
Pathological and pathophysiological findings in breeding foals with severe cyathostome infection.
Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene 306, 311-312
94. **Poynter, D. (1970)**
Some observations on the nematode parasites of horses.
Proceedings of the 2nd International Conference on Equine Infectious Diseases, Paris 1969, 269-289, (Karger, Basel / München / New York 1970)
95. **Reid, S. W. J., Mair, T. S., Hillyer, M. H., Love, S. (1995)**
Epidemiological risk factors associated with a diagnosis of clinical cyathostomiasis in the horse.
Equine Veterinary Journal 27, 127-130
96. **Reilly, G. A. C., Cassidy, J. P., Taylor, S. M. (1993)**
Two fatal cases of diarrhoea in horses associated with larvae of the small strongyles.
The Veterinary Record 132, 267-268
97. **Reinemeyer, C. R. (1986)**
Small strongyles: Recent advances.
Equine Practice 2, 281-312
98. **Reinemeyer, C. R. (1998)**
Practical and Theoretical Consequences of Larvicidal Therapy.
Equine Practice 20, 10-13
99. **Reinemeyer, C. R., Herd, R. P. (1986a)**
Comparison of two techniques for quantitation of encysted cyathostome larvae in the horse.
American Journal of Veterinary Research 47, 507-509
100. **Reinemeyer, C. R., Herd, R. P. (1986b)**
Anatomic distribution of encysted cyathostome larvae in the horse.
American Journal of Veterinary Research 47, 510-513
101. **Reinemeyer, C. R., Herd, R. P., Gabel, A. A. (1988)**
Distribution of adult and larval cyathostomes in helminth-naïve foals after primary infection.
Equine Veterinary Journal 20, 296-297
102. **Reinemeyer, C. R., Powell, H. S. (1986)**
Larval Cyathostomiasis in three horses in Tennessee.
Proceedings of the 29th Annual Meeting of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, 69-76
103. **Reinemeyer, C. R., Smith, S. A., Gabel, A. A., Herd, R. P. (1984)**
The Prevalence and Intensity of Internal Parasites of Horses in the U.S.A. .
Veterinary Parasitology 15, 75-83

- 104. Reinemeyer, C. R., Smith, S. A., Gabel, A. A., Herd, R. P. (1986)**
Observations on the population dynamics of five cyathostome nematode species of horses in northern USA.
Equine Veterinary Journal 18, 121-124
- 105. Ribbeck, R. (1999)**
Klinik und Epidemiologie der Infektion mit Kleinen Strongyliden.
Pferdeheilkunde 15, 155-158
- 106. Roscher, K. (2000)**
Vergleich ausgewählter Blutparameter zur Eignung in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen beim Pferd.
Inaugural-Dissertation, Giessen
- 107. Round, M. C. (1968a)**
The course of naturally acquired helminth infections of horses given regular anthelmintic treatment.
Research in Veterinary Science 9, 583-590
- 108. Round, M. C. (1968b)**
The diagnosis of helminthiasis in horses.
The Veterinary Record 82, 39-43
- 109. Round, M. C. (1969)**
The prepatent period of some horse nematodes determined by experimental infection.
Journal of Helminthology 43, 185-192
- 110. Round, M. C. (1970a)**
The development of strongyles in horses and the associated serum protein changes.
Proceedings of the 2nd International Conference on Equine Infectious Disease
Paris, 1969, pp 290-303, (Karger, Basel/ München/ N. Y. 1970)
- 111. Round, M. C. (1970b)**
Some aspects of naturally acquired helminthiasis of horses.
Equine Veterinary Journal 3, 31-37
- 112. Smets, K., Shaw, D. J., Deprez, D., Vercruysse, J. (1999)**
Diagnosis of larval Cyathostomiasis in horses in Belgium.
Veterinary Record 144, 665-668
- 113. Smith, H. J. (1976a)**
Strongyle infection in ponies: Response to intermittent thiabendazol treatments.
Canadian Journal of Comparative Medicine 40, 327-333
- 114. Smith, H. J. (1976b)**
Strongyle infection in ponies: Reinfection of treated animals.
Canadian Journal of Comparative Medicine 40, 334-340
- 115. Smith, H. J. (1978)**
Experimental Trichonema-infections in mature ponies.
Veterinary Parasitology 4, 265-273

- 116. Soboslay, P. T., Schulz-Key, H., Lucius, R. (1994)**
Filariose.
In: Röllinghoff, M., Rommel, M.: Immunologische und molekulare Parasitologie.
Gustav Fischer Verlag, Jena/Stuttgart, 1994
- 117. Thamsborg, S. M., Leifsson, P.S., Grondahl, C., Larsen, M., Nansen, P. (1998)**
Impact of mixed strongyle infections in foals after one month on pasture.
Equine Veterinary Journal 30, 240-245
- 118. Tiunov, V. I. (1953a)**
Pathoanatomical and histological changes of large intestine in equine nodular Trichonematinosis.
In: Contribution to Helminthology, Jerusalem, Israel program for Scientific Translation (1966)
- 119. Tiunov, V. I. (1953b)**
The development of the nematode *Trichonema longibursatus* as it occurs in the horse.
Tr. Vsesoyunz. Inst. Gelmintol. 5, 65-67
- 120. Uhlinger, C. A. (1990)**
Effects of three anthelmintics schedules on the incidence of colic in horses.
Equine Veterinary Journal 22, 251-254
- 121. Vercruysse, J., Eysker, M., Demeulenaere, D., Smets, K., Dorny, P. (1998)**
Persistence of the efficacy of a moxidectin gel on the establishment of cyathostominae in horses.
The Veterinary Record 143, 307-309
- 122. Welbers, N. (1981)**
Eine orientierende Felduntersuchung in Norddeutschland zur Epizootologie der Strongylideninfektion des Pferdes.
Inaugural-Dissertation, Hannover
- 123. Wetzel, R. (1930)**
Zur Ernährungsweise und pathogenen Wirkung der kleinen Strongyliden der Pferde.
Miessner- Festschrift, 219-233
- 124. Wetzel, R. (1942)**
Über die Entwicklungsdauer der Palisadenwürmer im Körper des Pferdes und ihre praktische Auswertung.
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 50, 443-444
- 125. Xiao, L., Herd, R. P., Majewski, G. A. (1994)**
Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites.
Veterinary Parasitology 53, 83-90

Abkürzungsverzeichnis

EL3	engl.: early larvae three
LL3	engl.: late larvae three
DL	engl.: developing larvae
L3	dritte Larve
L4	vierte Larve
muc.	mucosal
lum.	luminal
Ca	Caecum
VC	ventrales Colon
DC	dorsales Colon
EpG	Eier pro Gramm
MDS	Magen-Darm-Strongyliden
D	Deutschland
NL	Niederlande
UK	engl.: United Kingdom
PL	engl.: Poland
HCL	Wasserstoffchlorid (Salzsäure)
WBC	engl.: white blood cells
AP	Alkalische Phosphatase
ERP	engl.: egg reappearance period
TI	Transillumination
DG	Digestion

Danksagungen

Ich danke allen Personen, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. H. Zahner und Herrn Prof. H. H. L. Sasse für die Bereitstellung des Themas sowie für ihre aufgeschlossene und diplomatische Art, die Grundlage einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit war,

Herrn Dr. C. Bauer, dem Initiator und Organisator dieser Doktorarbeit, für seine engagierte und intensive Betreuung,

den Mitarbeitern des Institutes für Parasitologie, insbesondere Herrn C. Hermosilla und Herrn M. Damriyasa für die tatKRÄFTIGE Hilfe bei der Probengewinnung und –aufbereitung, Frau Hansen für die nette Einweisung in Laborarbeit und –reinigung und last but not least Herrn Becker für die verantwortungsvolle Unterbringung und Verpflegung der Ponyherde sowie der abgekämpften und halb erfrorenen „Cowboys“,

Herrn Balzer für die qualifizierte Ausführung des unbeliebtesten Parts,

Frau Cecilia Rey-Moreno sowie den Mitarbeitern des Institutes für Pathologie, insbesondere Herrn Prof. Baumgärtner, Frau A. Artelt, Herrn U. Hetzel und Frau U. Keim für die unkomplizierte Hilfestellung bei der Anfertigung und Beurteilung histologischer Präparate,

und zu guter Letzt Herrn Dr. Feiling und Herrn Heiter „wie-das-Wetter“, für die statistische Auswertung der Ergebnisse und die mir dabei entgegengebrachte Geduld.

HERZLICHEN DANK!